

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene lumasirán sódico equivalente a 189 mg de lumasirán.

Cada vial contiene 94,5 mg de lumasirán en 0,5 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarilla (con pH de aproximadamente 7; osmolalidad de 240 a 360 mOsm/kg).

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Oxlumo está indicado para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1) en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el manejo terapéutico de la hiperoxaluria.

#### Posología

Oxlumo se administra mediante inyección subcutánea.

La dosis recomendada de Oxlumo consiste en dosis de carga de 3 dosis administradas una vez al mes, seguida de dosis de mantenimiento, comenzando un mes después de la última dosis de carga, como se indica en la Tabla 1. La dosificación se establece en función del peso corporal.

La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) a administrar se deben calcular de la siguiente manera:

Peso corporal del paciente (kg) × dosis (mg/kg) = cantidad total (mg) del medicamento a administrar.

Cantidad total (mg) dividida por la concentración (189 mg/ml) = volumen total del medicamento (ml) a inyectar.

**Tabla 1: Pauta de dosificación de Oxlumo en relación con el peso corporal**

Peso corporal	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento (comenzando un mes después de la última dosis de carga)
menos de 10 kg	3 dosis de 6 mg/kg una vez al mes	3 mg/kg una vez al mes, comenzando un mes después de la última dosis de carga
10 kg a menos de 20 kg	3 dosis de 6 mg/kg una vez al mes	6 mg/kg una vez cada 3 meses (trimestralmente), comenzando un mes después de la última dosis de carga
20 kg en adelante	3 dosis de 3 mg/kg una vez al mes	3 mg/kg una vez cada 3 meses (trimestralmente), comenzando un mes después de la última dosis de carga

#### *Pacientes en hemodiálisis*

Administrar Oxlumo después de la hemodiálisis si se administra en días de diálisis.

#### *Dosis omitida*

Si existe omisión o retraso en la administración de una dosis, el tratamiento se debe administrar lo antes posible. Reiniciar la dosificación mensual o trimestral prescrita, comenzando desde la dosis administrada más recientemente.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes de  $\geq 65$  años (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Oxlumo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con un aumento transitorio de la bilirrubina total (bilirrubina total  $>1,0$  a  $1,5 \times$  límite superior normal [LSN]). Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), incluida enfermedad renal terminal (ERT), o pacientes en diálisis. Se dispone de datos limitados en los pacientes con ERT o en diálisis, y se debe tratar con precaución a estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

Existe poca información sobre los pacientes menores de 1 año de edad. Se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Solo para administración subcutánea.

Este medicamento se proporciona como una solución lista para usar en un vial de un solo uso.

- El volumen necesario de Oxlumo se debe calcular en función de la dosis recomendada según el peso, como se muestra en la Tabla 1.
- Si la dosis es superior a 0,5 ml (94,5 mg), se requerirá más de un vial.
- El volumen máximo aceptable de una inyección única es 1,5 ml. Las dosis superiores a 1,5 ml se deben administrar en varias inyecciones (la dosis total dividida de forma equitativa entre las jeringas, de modo que cada inyección contenga aproximadamente el mismo volumen) para

reducir al mínimo las posibles molestias en el lugar de inyección debidas al volumen de inyección.

- Se debe evitar que el medicamento fluya hacia la punta de la aguja antes de que la aguja penetre en el espacio subcutáneo.
- Este medicamento se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, la parte superior de los brazos o los muslos.
- Se recomienda alternar el lugar de la inyección para dosificaciones o inyecciones posteriores.
- Este medicamento no se debe administrar en tejido cicatricial ni en áreas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.

La administración de Oxlumo la debe realizar un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de uso, ver la información destinada únicamente a profesionales sanitarios que se encuentra al final del prospecto.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Insuficiencia renal grave o en fase terminal

El tratamiento con lumasirán aumenta los niveles plasmáticos de glicolato, lo cual podría aumentar el riesgo de acidosis metabólica o empeoramiento de la acidosis metabólica preexistente en pacientes con enfermedad renal grave o en fase terminal. Por lo tanto, se debe monitorizar a estos pacientes para detectar signos y síntomas de acidosis metabólica.

##### Insuficiencia hepática moderada o grave

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, existe el potencial de disminución de la eficacia. Por lo tanto, se debe monitorizar la eficacia en estos pacientes (ver sección 5.2).

##### Excipiente con efecto conocido

###### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con medicamentos (ver sección 5.2).

##### Uso concomitante con piridoxina

El uso concomitante de piridoxina no influyó de manera significativa en la farmacodinamia ni la farmacocinética de lumasirán.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de lumasirán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se puede considerar utilizar Oxlumo durante el embarazo teniendo en cuenta el beneficio esperado para la salud de la mujer y los posibles riesgos para el feto.

## Lactancia

Se desconoce si lumasirán/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No existen datos sobre los efectos que tiene lumasirán sobre la fertilidad en humanos. En estudios en animales, no se detectaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Oxlumo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacción en el lugar de la inyección (35 %) y dolor abdominal (16 %).

### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presenta una tabla de las reacciones adversas asociadas a lumasirán obtenidas de estudios clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se codifican con los términos preferentes (TP) según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se presentan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal <sup>b</sup>	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección <sup>c</sup>	Muy frecuentes

<sup>a</sup> Reacción adversa notificada durante el uso poscomercialización.

<sup>b</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestia abdominal y sensibilidad abdominal.

<sup>c</sup> Incluye reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, cardenales en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección y exfoliación en el lugar de la inyección.

## Descripción de reacciones adversas determinadas

### *Reacciones en el lugar de inyección*

En estudios clínicos abiertos y controlados con placebo, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en 34 de 98 pacientes (34,7 %). Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron eritema, hinchazón, dolor, hematoma, prurito y decoloración. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección comenzaron el día de la administración, entre ellas <2 % de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron 5 o más días después de la administración. Las reacciones en el lugar de inyección fueron generalmente leves, se resolvieron en dos días y no dieron lugar a la interrupción o a la suspensión del tratamiento.

### *Dolor abdominal*

En el estudio controlado con placebo, se notificó dolor abdominal en 1 de 13 (7,7 %) pacientes tratados con placebo y en 4 de 26 (15,4 %) pacientes tratados con lumasirán. En los estudios clínicos abiertos y controlados con placebo, 16 de 98 pacientes (16,3 %) notificaron dolor abdominal, incluido dolor abdominal superior o inferior, molestia abdominal o sensibilidad abdominal. La mayoría de las reacciones fueron de naturaleza leve y transitoria, y se resolvieron sin necesidad de tratamiento. Ninguno causó la interrupción del tratamiento.

## Seguridad a largo plazo

El perfil de seguridad de lumasiran en los períodos de extensión abiertos de ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B (mediana de la duración de la exposición de 55 meses y 55,5 meses, respectivamente) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de lumasirán.

## Población pediátrica

El perfil de seguridad de lumasirán fue similar en los pacientes pediátricos (4 meses a 17 años) y los pacientes adultos con PH1.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente según las indicaciones médicas para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Varios productos para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX18

### Mecanismo de acción

Lumasirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, que reduce los niveles de la enzima glicolato oxidasa (GO) al dirigirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen hidroxiácido oxidasa 1 (*HAO1*) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima GO reduce la cantidad de glioxilato disponible, que es un

sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con PH1. Dado que la enzima GO está por encima (*upstream*) de la alanina gioxilato aminotransferasa (AGT) deficiente causante de la PH1, el mecanismo de acción de lumasirán es independiente de la mutación del gen *AGXT* subyacente.

### Inmunogenicidad

En pacientes con PH1 y voluntarios sanos que recibieron Oxlumo en estudios clínicos, se detectaron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) (7 de 120 [5,8 %] personas dieron positivo en ADA). Los títulos de ADA fueron bajos y por lo general transitorios, sin ningún indicio de que afectaran a la farmacocinética, eficacia o seguridad. Sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

### Eficacia clínica

La eficacia de lumasirán se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes de 6 años y mayores con PH1 (ILLUMINATE-A), en un ensayo clínico de un solo brazo en pacientes menores de 6 años de edad con PH1 (ILLUMINATE-B) y en un ensayo clínico de un solo brazo en pacientes pediátricos y adultos con PH1 con enfermedad renal avanzada, incluidos pacientes en hemodiálisis (ILLUMINATE-C).

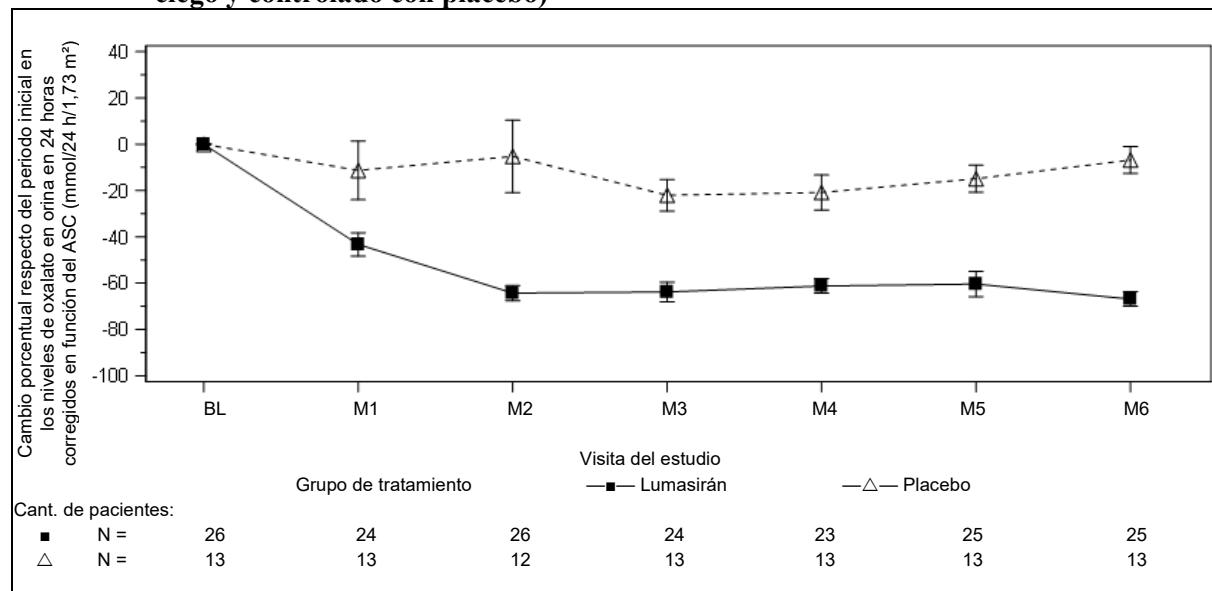
#### *ILLUMINATE-A*

Se aleatorizó a un total de 39 pacientes con PH1 en una proporción 2:1 para recibir dosis subcutáneas de lumasirán o placebo durante un periodo de 6 meses doble ciego y controlado con placebo. Se incluyó a pacientes de 6 años o más con una TFG<sub>e</sub>  $\geq$ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se les administraron 3 dosis de carga de 3 mg/kg de lumasirán o placebo una vez al mes, seguidas de dosis de mantenimiento trimestrales de 3 mg/kg de lumasirán o placebo (ver sección 4.2). Después del periodo de tratamiento doble ciego de 6 meses, los pacientes, incluidos los que fueron originalmente asignados al placebo, ingresaron en un periodo de extensión de la administración de lumasirán durante un periodo de hasta 54 meses. La exposición global a lumasirán fue de 165,7 años paciente.

Durante el periodo doble ciego y controlado con placebo de 6 meses, 26 pacientes recibieron lumasirán y 13 recibieron placebo. La mediana de edad de los pacientes con la primera dosis fue de 14,9 años (rango de 6,1 a 61 años); el 66,7 % eran varones y el 76,9 % era de raza blanca. La mediana de la excreción de oxalato en orina de 24 horas corregida en función del área de superficie corporal (ASC) en el periodo inicial fue de 1,72 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, la mediana del cociente oxalato: creatinina en orina puntual al inicio fue de 0,21 mmol/mmol y la mediana del nivel de oxalato en plasma al inicio fue de 13,1  $\mu$ mol/l. En general, el 33,3 % de los pacientes tenía una función renal normal (TFGe  $\geq$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el 48,7 % sufría insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y el 18 % presentaba insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). De los pacientes incluidos en el estudio, el 84,6 % notificó antecedentes de eventos de cálculos renales sintomáticos y 53,8 % notificó antecedentes de nefrocalcinosis al inicio del estudio. Los grupos de tratamiento se equilibraron al inicio del estudio con respecto a la edad, el nivel de oxalato en orina y la TFGe.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de reducción desde el inicio, en la excreción de oxalato en orina en 24 horas corregida en función del ASC como un promedio de los meses 3 a 6. Lumasirán se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 65,4 % en los valores de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC, en comparación con un 11,8 % en el grupo con placebo, lo que representa una diferencia del 53,5 % (IC del 95 %: 44,8; 62,3; p <0,0001). De acuerdo con la variable principal de eficacia, se observó una reducción de 60,5 % en el cociente oxalato: creatinina en orina en el mes 6 en el grupo con lumasirán en comparación con un aumento de 8,5 % en el grupo con placebo. Además, los pacientes tratados con lumasirán presentaron un descenso rápido y sostenido en los niveles de oxalato urinario en 24 horas corregidos en función del ASC, como se muestra en la Figura 1.

**Figura 1: ILLUMINATE-A: Cambio porcentual desde el inicio en los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC por mes (periodo de 6 meses, doble ciego y controlado con placebo)**



Abreviaturas: BL = periodo inicial; ASC = área de superficie corporal; M = mes; SEM = error estándar de la media. Los resultados se expresan como la media ( $\pm$ SEM) del cambio porcentual respecto del periodo inicial.

En el mes 6, una mayor proporción de pacientes tratados con lumasirán alcanzó niveles normales o casi normales de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC ( $\leq 1,5 \times$  LSN) en comparación con los pacientes tratados con placebo, como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3: ILLUMINATE-A: Resultados de las variables secundarias durante el periodo doble ciego y controlado con placebo de 6 meses**

Variables de eficacia	Lumasirán (N = 26)	Placebo (N = 13)	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %)	Valor p
Proporción de pacientes con niveles de oxalato en orina en 24 horas que coinciden o están por debajo del LSN <sup>‡</sup>	0,52 (0,31; 0,72) <sup>§</sup>	0 (0; 0,25) <sup>§</sup>	0,52 (0,23; 0,70) <sup>¶</sup>	0,001 <sup>#</sup>
Proporción de pacientes con niveles de oxalato en orina en 24 horas que coinciden o están por debajo de $1,5 \times$ LSN <sup>‡</sup>	0,84 (0,64; 0,95) <sup>§</sup>	0 (0; 0,25) <sup>§</sup>	0,84 (0,55; 0,94) <sup>¶</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
Reducción en los niveles de oxalato en plasma respecto del periodo inicial <sup>*<sup>b</sup></sup>	39,8 (2,9) <sup>†</sup>	0,3 (4,3) <sup>†</sup>	39,5 (28,9; 50,1)	<0,0001

Abreviaturas: LSN = límite superior normal; EEM = error estándar de la media

Los resultados están basados en un ensayo de espectrometría de masas en tandem acoplada a la cromatografía líquida (LC-MS/MS).

\* La estimación se basa en el promedio de la media de mínimos cuadrados del porcentaje de reducción en los meses 3, 4, 5 y 6 mediante un modelo mixto para mediciones repetidas.

<sup>†</sup> Media de mínimos cuadrados (EEM).

<sup>‡</sup> LSN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> para los niveles de oxalatos en orina en 24 horas corregidos en función del ASC.

<sup>§</sup> IC del 95 % basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper Pearson.

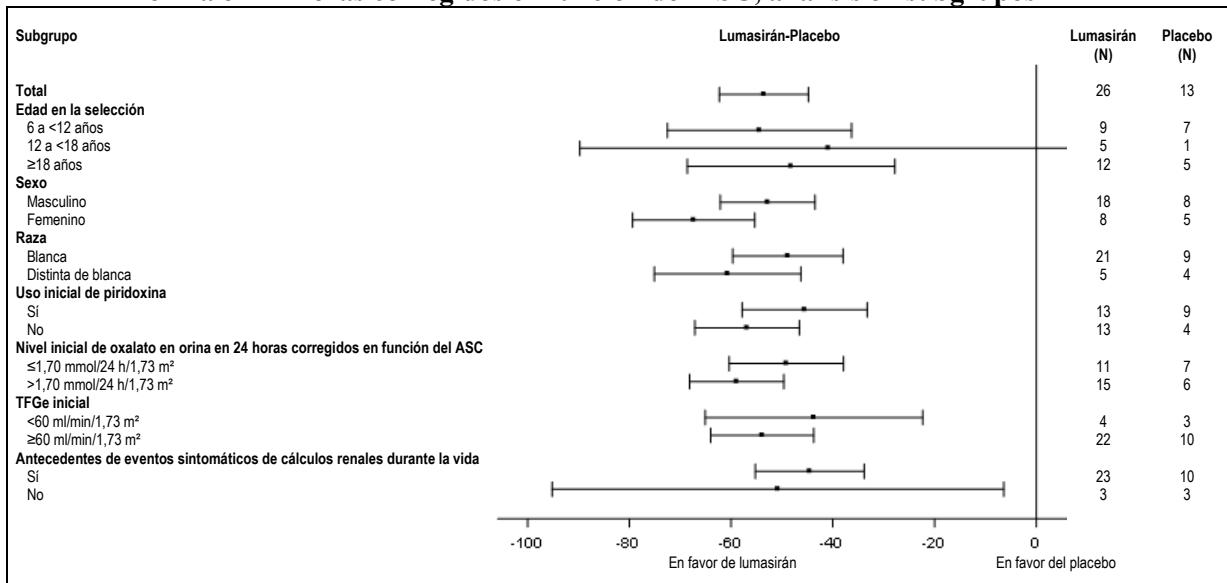
<sup>¶</sup> Calculado mediante el Método Newcombe basado en el Puntaje de Wilson.

<sup>#</sup> El valor p está basado en la prueba Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC ( $\leq 1,70$  frente a  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>b</sup> Analizado en 23 pacientes tratados con lumasirán y 10 pacientes tratados con placebo que tuvieron niveles iniciales que permitieron la reducción.

La reducción en los niveles de oxalato en orina en 24 horas, corregidos en función del ASC respecto del periodo inicial en pacientes con PH1 que recibieron lumasirán, en comparación con los que recibieron el placebo, fue similar entre todos los subgrupos preespecificados, incluida la edad, el sexo, la raza, el deterioro renal, el consumo inicial de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), y los antecedentes de eventos sintomáticos de cálculos renales (Figura 2).

**Figura 2: ILLUMINATE-A: Cambio porcentual desde el inicio en los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC, análisis en subgrupos**



La reducción en los niveles de oxalato observada en el periodo doble ciego se mantuvo hasta 60 meses con el tratamiento continuado de lumasirán en el periodo de extensión del estudio. La TFGe, los acontecimientos de cálculos renales (notificados por acontecimientos por años-persona) y la nefrocalcinosis medular se evaluaron en los periodos doble ciego y de extensión de 6 meses durante un total de hasta 60 meses.

La TFGe se mantuvo estable en los pacientes que recibieron lumasirán. La tasa anual media de cambio con respecto al inicio durante el tratamiento con lumasirán hasta los 60 meses fue de -0,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en pacientes aleatorizados a lumasirán y a placebo en ILLUMINATE-A se presenta en la Tabla 4.

**Tabla 4: ILLUMINATE-A: Tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificados en el grupo con lumasirán y con placebo**

Periodo de tratamiento	Lumasirán Tasa (IC del 95 %)	Placebo Tasa (IC del 95 %)
12 meses antes del consentimiento	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
Periodo de 6 meses doble ciego	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Durante el tratamiento abierto extendido con lumasirán de hasta 60 meses, la tasa de acontecimientos de cálculos renales fue de 0,49 por años-persona, y el 53,8 % de los pacientes no presentó ningún acontecimiento de cálculos renales.

Los resultados de la nefrocalciosis medular, evaluada mediante ecografía renal, desde el mes 6 en relación con el inicio se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5: ILLUMINATE-A: pacientes con nefrocalciosis medular en el mes 6 del periodo doble ciego y controlado con placebo en relación con el inicio\***

Punto temporal	Tratamiento (n)	Mejora	Sin cambios	Empeoramiento
Mes 6	Lumasirán (N = 22)	3	19	0
	Placebo (N = 12)	0	11	1

\* Se evaluaron los pacientes con ecografías renales al inicio y en el punto temporal correspondiente.

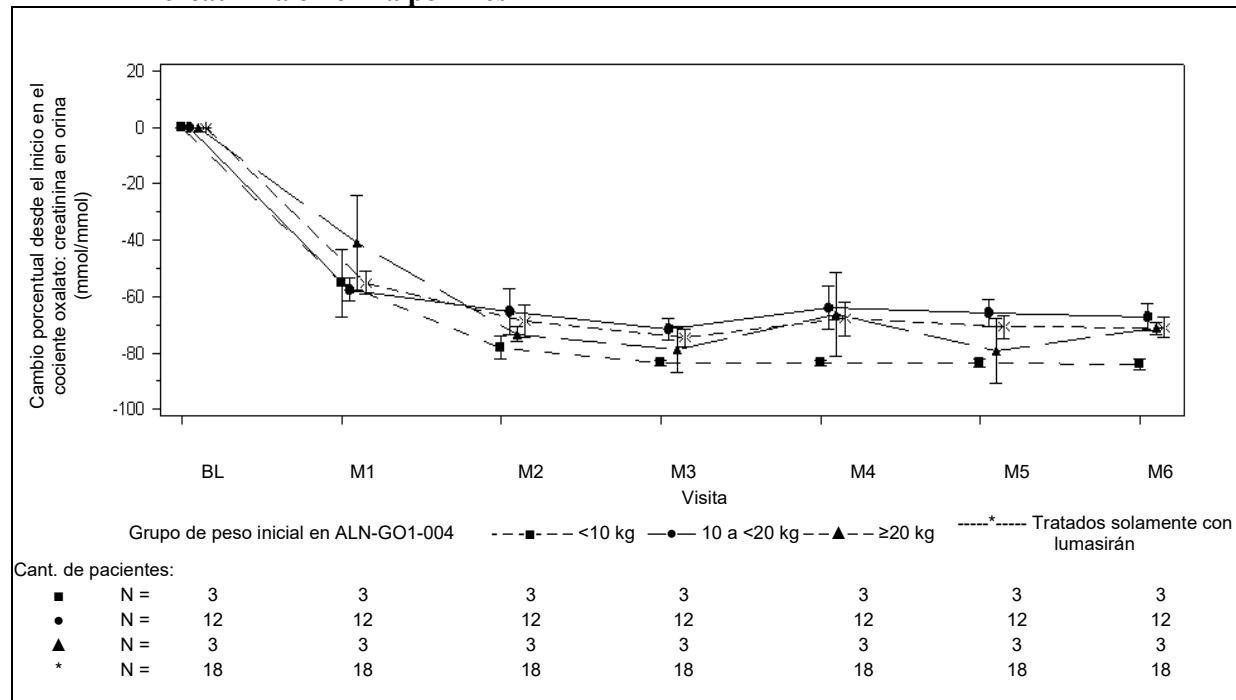
La evaluación de la nefrocalciosis medular se realizó únicamente en una parte de la población del estudio (17/26 pacientes con lumasirán/lumasirán y 6/13 pacientes con placebo/lumasirán fueron evaluados tanto al inicio del estudio como al final del periodo de extensión de 54 meses). En esta subpoblación se demostró una tendencia general a la mejoría a lo largo del tiempo.

#### *ILLUMINATE-B*

Se incluyó a un total de 18 pacientes y se les administró lumasirán en un estudio multicéntrico de un solo brazo en pacientes con PH1 (ILLUMINATE-B). En el estudio se incluyó a pacientes de menos de 6 años de edad con una TFGe >45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el caso de los pacientes de 12 meses de edad o más y con niveles normales de creatinina en el caso de los pacientes menores de 12 meses. En el análisis primario a los 6 meses, 3 pacientes pesaban menos de 10 kg, 12 pesaban entre 10 kg y menos de 20 kg y 3 pesaban 20 kg y más. La edad mediana de los pacientes durante la administración de la primera dosis fue de 51,4 meses (rango de 4 a 74 meses); el 55,6 % era de sexo femenino y el 88,9 % era de raza blanca. La mediana del cociente oxalato: creatinina en orina en el periodo inicial fue de 0,47 mmol/mmol. Tras el periodo de análisis primario de 6 meses, los pacientes entraron en un periodo de extensión con la administración de lumasiran durante un máximo de 60 meses. La exposición global a lumasiran fue de 83,2 años-paciente.

En el mes 6, los pacientes que se trajeron con lumasirán alcanzaron una reducción de 72 % (IC del 95 %: 66,4; 77,5) en el cociente oxalato: creatinina en orina (como promedio del mes 3 al mes 6), la variable primaria de eficacia. Lumasirán se asoció con reducciones rápidas y sostenidas en el cociente oxalato: creatinina en orina (Figura 3), que fueron similares entre los distintos estratos de pesos. La reducción porcentual en la excreción de oxalato en orina se mantuvo con el tratamiento continuado de lumasirán hasta el mes 60, con una reducción porcentual media (EEM) del 74,5 % (4,25) con respecto al inicio en el cociente oxalato: creatinina en orina, y este efecto del tratamiento fue coherente con los datos de ILLUMINATE-A.

**Figura 3: ILLUMINATE-B: Cambio porcentual desde el inicio en el cociente oxalato: creatinina en orina por mes**



En el mes 6, nueve de 18 pacientes alcanzaron casi la normalidad ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ), incluido 1 paciente que alcanzó la normalidad ( $\leq \text{LSN}$ ) en el cociente de oxalato: creatinina en orina. En el mes 12, diez de 18 pacientes alcanzaron casi la normalidad ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ), incluidos 2 pacientes que alcanzaron la normalidad ( $\leq \text{LSN}$ ), en el cociente de oxalato: creatinina en orina.

Además, desde el periodo inicial hasta el mes 6 (promedio del mes 3 hasta el mes 6), se observó una reducción media del oxalato en plasma del 31,7 % (IC del 95 %: 23,9; 39,5). La reducción de los niveles de oxalato en plasma observada en el periodo de análisis primario se mantuvo con el tratamiento continuado de lumasirán hasta el mes 60, con una reducción media del 24,8 % (IC del 95 %: 15,7; 59,5) en el mes 60.

La TFGe se mantuvo estable en todos los pacientes con la administración continuada. La tasa anual de cambio en la TFGe con respecto al inicio durante el tratamiento con lumasiran hasta los 60 meses fue de 0,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en el periodo de los 12 meses anteriores al consentimiento y durante el periodo de análisis primario a los 6 meses fue de 0,24 (IC del 95 %: 0,09; 0,63) y 0,24 (IC del 95 %: 0,06; 0,96), respectivamente. La tasa global de acontecimientos de cálculos renales por años-persona en el estudio en el mes 60 fue de 0,11 (IC del 95 %: 0,06; 0,21), y el 77,8 % de los pacientes no presentó ningún acontecimiento de cálculos renales durante el estudio.

Durante la evaluación de la nefrocalcinosis medular, se demostró una tendencia a la mejoría a lo largo del periodo de 60 meses.

De los 18 pacientes tratados durante 60 meses, 14 presentaban nefrocalcinosis medular al inicio. De estos 14 pacientes, 12 mostraron mejoría y, de ellos, 10 mejoraron hasta no presentar nefrocalcinosis (definida como grado 0 bilateral), 1 no presentó cambios y 1 fue indeterminado (un riñón mejoró mientras que el otro empeoró). Los 4 pacientes con ausencia de nefrocalcinosis al inicio no presentaron cambios en el mes 60.

## ILLUMINATE-C

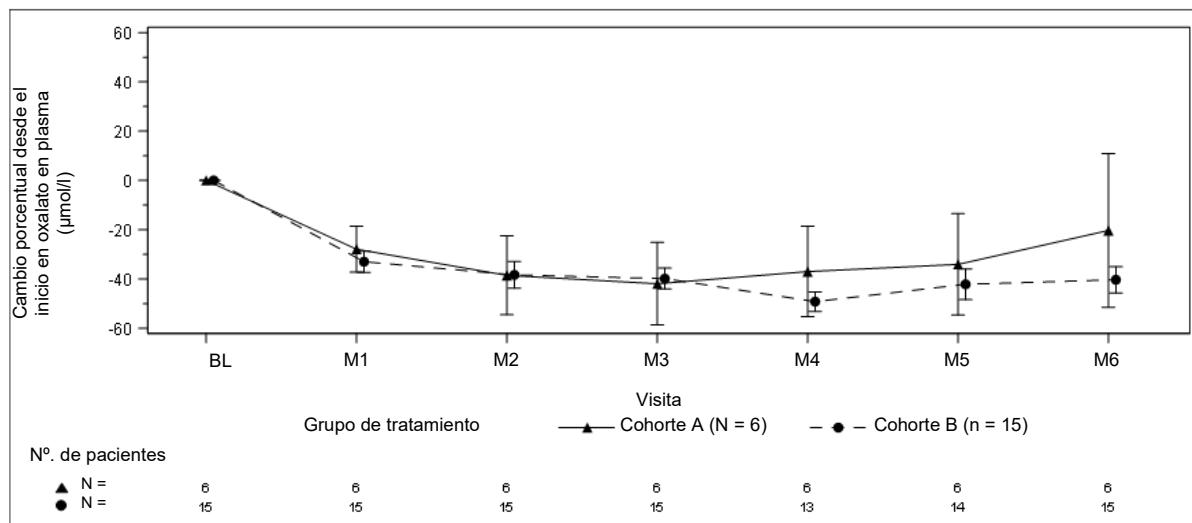
Se incluyó a un total de 21 pacientes que fueron tratados con lumasirán en un estudio multicéntrico en curso de un solo brazo en pacientes con PH1 y enfermedad renal avanzada ( $\text{TFGe} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en el caso de los pacientes de 12 meses de edad o más y con niveles elevados de creatinina sérica en el caso de los pacientes menores de 12 meses), incluidos pacientes en hemodiálisis. ILLUMINATE-C incluye 2 cohortes: la cohorte A consta de 6 pacientes que no requerían diálisis en el momento de la inclusión en el estudio, y la cohorte B consta de 15 pacientes que estaban en una pauta estable de hemodiálisis. Los pacientes recibieron la pauta posológica recomendada de lumasirán basada en el peso corporal (ver sección 4.2).

La mediana de edad de los pacientes con la primera dosis fue de 8,9 años (rango de 0 a 59 años); el 57,1 % eran varones y el 76,2 % era de raza blanca. Para los pacientes de la cohorte A, la mediana del nivel de oxalato en plasma fue de 57,94  $\mu\text{mol/l}$ . Para los pacientes de la cohorte B, la mediana del nivel de oxalato en plasma fue de 103,65  $\mu\text{mol/l}$ .

La variable principal del estudio fue el cambio porcentual en oxalato en plasma desde el inicio hasta el mes 6 (promedio del mes 3 al mes 6) para la cohorte A ( $N = 6$ ) y el cambio porcentual en oxalato en plasma previo a la diálisis desde el inicio hasta el mes 6 (promedio del mes 3 al mes 6) para la cohorte B ( $N = 15$ ).

Durante el periodo de análisis primario a los 6 meses, los pacientes de ambas cohortes presentaron una reducción del oxalato en plasma tan pronto como en el mes 1. El cambio porcentual desde el inicio hasta el mes 6 (promedio del mes 3 al mes 6) en los niveles de oxalato en plasma para la cohorte A fue de una diferencia media de mínimos cuadrados de -33,3 % (IC del 95 %: -81,82; 15,16) y para la cohorte B la diferencia media de mínimos cuadrados fue de -42,4 % (IC del 95 %: -50,71; -34,15).

**Figura 4: ILLUMINATE-C: cambio porcentual desde el inicio en oxalato en plasma ( $\mu\text{mol/l}$ ) en cada visita durante el periodo de análisis primario**



Los resultados se representan como la media ( $\pm$ EEM) del cambio porcentual desde el inicio.

Abreviaturas: BL = periodo inicial; M = mes; EEM = error estándar de la media.

Para la cohorte A, el valor inicial se define como la media de todas las muestras de oxalato en plasma recogidas antes de la primera dosis de lumasirán; Para la cohorte B, el valor inicial se define como las cuatro últimas muestras de oxalato en plasma previas a la diálisis recogidas antes de la primera dosis de lumasirán. En la cohorte B, solamente se utilizan muestras previas a la diálisis.

En la cohorte A, la media (DE) de la  $\text{TFGe}$  fue de 19,85 (9,6)  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  al inicio del estudio y de 16,43 (9,8)  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  en el mes 6.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada 12 meses antes del consentimiento para la cohorte A y durante el periodo de análisis primario de 6 meses, fue de 3,20 (IC del 95 %: 1,96; 5,22) y de 1,48 (IC del 95 %: 0,55; 3,92), respectivamente.

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Oxlumo en uno o más grupos de la población pediátrica en hiperoxaluria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración subcutánea, lumasirán se absorbe rápidamente con un tiempo de mediana (rango) para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{máx}$ ) de 4 (0,5 a 12) horas. En niños y adultos con PH1 y con peso  $\geq 20$  kg, la concentración plasmática máxima de lumasirán ( $C_{máx}$ ) y el área bajo la curva de concentración desde el tiempo cero hasta la última concentración medible después de la dosificación ( $AUC_{0-últ.}$ ) tras la dosis recomendada de lumasirán de 3 mg/kg fueron de 529 (205 a 1 130) ng/ml y 7 400 (2 890 a 10 700) ng h/ml, respectivamente. En niños con pesos inferiores a 20 kg, la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-últ.}$  de lumasirán tras la dosis recomendada de lumasirán de 6 mg/kg fueron de 912 (523 a 1760) y 7960 (5 920 a 13 300), respectivamente. Las concentraciones de lumasirán fueron medibles hasta entre 24 y 48 horas después de la dosis.

### Distribución

En muestras plasmáticas de adultos sanos, la unión de lumasirán a proteínas es de moderada a alta (77 % a 85 %) en concentraciones clínicamente relevantes. Para un paciente adulto con PH1, la estimación poblacional del volumen central aparente de distribución ( $V_{d/F}$ ) de lumasirán es de 4,9 l. Lumasirán se distribuye principalmente al hígado después de la administración subcutánea.

### Biotransformación

Lumasirán se metaboliza por endonucleasas y exonucleasas a oligonucleótidos más cortos. Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP450 no metabolizan a lumasirán.

### Eliminación

Lumasirán se elimina del plasma principalmente mediante recaptación hepática, y solo del 7 % al 26 % de la dosis administrada se recupera en la orina como lumasirán, según los datos combinados obtenidos de sujetos adultos sanos y pacientes con PH1  $>6$  años. La media (% de CV) de semivida plasmática terminal de lumasirán es 5,2 (47 %) horas. El cálculo poblacional para el aclaramiento plasmático aparente fue de 26,5 l/h para un paciente adulto tipo de 70 kg. El aclaramiento renal medio de lumasirán fue menor y osciló entre 2 y 3,4 l/h en pacientes pediátricos y adultos con PH1.

### Linealidad/No linealidad

Lumasirán exhibió una farmacocinética lineal a ligeramente no lineal, independiente del tiempo en el plasma, tras la administración de dosis subcutáneas únicas que oscilaron entre 0,3 a 6 mg/kg y dosis múltiples de 1 y 3 mg/kg una vez al mes o 3 mg/kg trimestralmente. No hubo acumulación de lumasirán en plasma después de la administración repetida una vez al mes o trimestralmente.

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Las concentraciones plasmáticas de lumasirán no reflejan el grado ni la duración de la actividad farmacodinámica de lumasirán. La captación rápida y dirigida de lumasirán por el hígado se traduce en un rápido declive en las concentraciones plasmáticas. En el hígado, lumasirán exhibe una vida media prolongada, que se traduce en el mantenimiento del efecto farmacodinámico durante el intervalo de dosificación mensual o trimestral.

## Interacciones

Los estudios *in vitro* indican que lumasirán no es un sustrato ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP). No se espera que lumasirán inhiba ni induzca las enzimas CYP ni module las actividades de los transportadores del medicamento.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en pacientes  $\geq 65$  años. La edad no fue una covariable significativa en la farmacocinética de lumasirán.

### *Sexo y raza*

En estudios clínicos, no hubo diferencia en la exposición plasmática ni en la farmacodinámica de lumasirán en función del sexo o la raza.

### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática deterioro hepático (ver sección 4.2). Los datos farmacocinéticos limitados en pacientes con aumentos leves y transitorios en la bilirrubina total (bilirrubina total  $>1$  a  $1,5 \times$  LSN) mostraron una exposición plasmática comparable de lumasirán y una farmacodinámica similar a la de los pacientes con una función hepática normal. La bibliografía publicada muestra una expresión menor de los receptores de asialoglicoproteína en el hígado, es decir, los receptores responsables de la captación de lumasirán, en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos no clínicos indican que esto podría no afectar la captación hepática ni la farmacodinámica en dosis terapéuticas. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tuvieron una exposición plasmática de lumasirán comparable a la de los pacientes con una función renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la C<sub>máx</sub> fue similar a la de los pacientes con una función renal normal; el AUC fue un 25 % mayor según los datos limitados. En los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), con ERT (TFGe  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o sometidos a diálisis (ver sección 4.2), dentro de la misma categoría de peso corporal, se observó un aumento transitorio entre 1,8 y 3,6 veces mayor de la C<sub>máx</sub> y un aumento entre 1,6 y 3,1 veces mayor del AUC<sub>0-últ.</sub> (ver sección 5.2). Estos aumentos fueron transitorios ya que las concentraciones plasmáticas disminuyen por debajo del nivel de detección en un plazo de 24 a 48 horas, similar a los pacientes sin insuficiencia renal (ver sección 5.2, Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)). La farmacodinámica en pacientes con insuficiencia renal (TFGe  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), incluida ERT (TFGe  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en diálisis fueron similares a la de los pacientes con función renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.2).

## Población pediátrica

Los datos en niños menores de 1 año son limitados. En niños  $<20$  kg, la C<sub>máx</sub> de lumasirán fue 2 veces mayor debido a la dosis nominalmente superior de 6 mg/kg y una tasa de absorción más rápida. La farmacodinamia de lumasirán fue comparable en pacientes pediátricos (de 4 meses de edad a 17 años) y en adultos, a pesar de las concentraciones plasmáticas transitoriamente más altas en los niños  $<20$  kg debido a la rápida y predominante distribución de lumasirán en el hígado.

## Peso corporal

Las pautas posológicas recomendadas produjeron una C<sub>máx</sub> hasta 2 veces mayor en los niños  $<20$  kg, mientras que el AUC fue similar en todos los pesos corporales estudiados (6,2 a 110 kg).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratas, pero no así en monos, se observaron cambios microscópicos en el hígado (p. ej., vacuolización hepatocelular, mitosis y cariomegalía), acompañados de disminución en los niveles de fibrinógeno en plasma y otros cambios en los parámetros de laboratorio. No se comprende el motivo de la aparente especificidad en roedores y no está clara la relevancia para los seres humanos.

Lumasirán no mostró efectos adversos sobre la fertilidad de machos y hembras ni en el desarrollo pre y posnatal de las ratas. En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se observaron anomalías esqueléticas, pero en múltiples exposiciones elevadas en relación con las exposiciones terapéuticas en humanos. Los niveles sin efecto adverso observable (NOAEL) fueron de aproximadamente 20 a 70 veces más altos (basado en las exposiciones mensuales).

Un estudio de toxicidad de búsqueda de dosis en ratas neonatas no mostró ningún aumento en la sensibilidad de la rata en desarrollo a la toxicidad o la farmacología de lumasirán en exposiciones múltiples de 2 en comparación con las exposiciones terapéuticas en humanos (basado en las exposiciones mensuales).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidróxido de sodio (ajuste del pH) (E524)

Ácido fosfórico (ajuste del pH)(E338)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

#### Tras la primera apertura

Una vez abierto el vial, el medicamento se debe utilizar de inmediato.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio con tapón de goma recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio son sistema flip-off. Cada vial contiene 0,5 ml de solución inyectable.

Tamaño de envase de un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento está listo para usarse y es de un solo uso.

Solo para administración subcutánea.

### Preparación para la administración

- Antes de la administración, se deben recopilar los materiales que no están incluidos en el paquete y que se necesitan para la administración, que incluirán una jeringa estéril (0,3 ml, 1 ml o 3 ml), una aguja de calibre (G) 18 (18 G) y una aguja de entre 25 G y 31 G.
- El volumen necesario de Oxlumo se debe calcular en función de la dosis recomendada según el peso (ver sección 4.2).
- Se debe utilizar una aguja de 18 G para extraer Oxlumo del vial. El vial debe mantenerse en posición vertical o ligeramente inclinado, y el borde plano de la aguja debe apuntar hacia abajo.
- Para volúmenes inferiores a 0,3 ml, se recomienda una jeringa estéril de 0,3 ml.
- El medicamento debe administrarse con una aguja estéril de 25 G a 31 G, con una longitud de 13 mm o 16 mm para inyección subcutánea.
- Nota: Este medicamento no se debe empujar en la aguja de entre 25 G y 31 G.
- Las jeringas, las agujas para transferencia y las agujas para inyección se deben utilizar solamente una vez.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1496/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2020  
Fecha de la última renovación: 04/agosto/2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACION Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible, que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml solución inyectable  
lumasiran

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución contiene lumasiran sódico equivalente a 189 mg de lumasiran.

Cada vial contiene 94,5 mg de lumasiran en 0,5 ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

Hidróxido de sodio (E524)

Ácido fosfórico (E338)

Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

solución inyectable

94,5 mg/0,5 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1496/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Oxlumo

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml solución inyectable  
lumasiran

**2. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD/EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

94,5 mg/0,5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml solución inyectable lumasirán**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Oxlumo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Oxlumo
3. Cómo se administra Oxlumo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Oxlumo
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Oxlumo y para qué se utiliza**

##### **Qué es Oxlumo**

Oxlumo contiene el principio activo lumasirán.

##### **Para qué se utiliza Oxlumo**

Oxlumo se utiliza para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1) en adultos y niños de todas las edades.

##### **Qué es la PH1**

La PH1 es una enfermedad rara en la que el hígado produce un exceso de una sustancia llamada oxalato. Sus riñones eliminan oxalato de su cuerpo y se transfiere a la orina. En las personas con PH1, el exceso de oxalato puede acumularse en los riñones y causar cálculos renales, además de detener el funcionamiento normal de los riñones. El exceso de oxalato puede dañar también otras partes del cuerpo, como los ojos, el corazón, la piel y los huesos. A esto se le llama oxalosis.

##### **Cómo funciona Oxlumo**

Lumasirán, el principio activo en Oxlumo, reduce la cantidad de una enzima llamada glicolato oxidasa producida por el hígado. La glicolato oxidasa es una de las enzimas involucradas en la producción de oxalato. Al disminuir la cantidad de esta enzima, el hígado produce menos oxalato y también disminuyen los niveles de oxalato en la orina y la sangre. Esto puede ayudar a reducir los efectos de la enfermedad.

## **2. Qué necesita saber antes de que le administren Oxlumo**

### **No se le debe administrar Oxlumo:**

- si es gravemente alérgico a lumasirán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a recibir este medicamento.

Su médico puede monitorizarlo para detectar signos de acidosis metabólica (acumulación de ácido en el organismo) si tiene insuficiencia renal grave.

### **Otros medicamentos y Oxlumo**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si debe tomar Oxlumo tras considerar los beneficios de salud de los que se beneficiaría y también los riesgos para su bebé no nacido.

#### **Lactancia**

Este medicamento podría pasar a la leche materna y afectar a su bebé. Si se encuentra en periodo de lactancia, consulte a su médico para que le oriente antes de tomar este medicamento. Su médico le ayudará a decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que este medicamento tenga efectos en su capacidad para conducir y usar máquinas.

#### **Oxlumo contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo se administra Oxlumo**

### **Cuánto Oxlumo se administra**

Su médico calculará la cantidad de medicamento que le administrará. La dosis dependerá de su peso corporal. Su médico ajustará la dosis de acuerdo con los cambios de su peso.

Recibirá sus primeras dosis (dosis de carga) una vez al mes en 3 dosis. Después comenzará a recibir la dosis de mantenimiento comenzando un mes después de recibir la última dosis de carga.

### Peso corporal inferior a 10 kg

- Dosis de carga: 6 mg por cada kg de peso, administrados una vez al mes en 3 dosis.
- Dosis de mantenimiento: 3 mg por cada kg de peso, administrados una vez al mes comenzando un mes después de recibir la última dosis de carga.

### Peso corporal de 10 kg a menos de 20 kg

- Dosis de carga: 6 mg por cada kg de peso, administrados una vez al mes en 3 dosis.
- Dosis de mantenimiento: 6 mg por cada kg de peso, administrados una vez cada 3 meses comenzando un mes después de recibir la última dosis de carga.

### Peso corporal de 20 kg o más

- Dosis de carga: 3 mg por cada kg de peso, administrados una vez al mes en 3 dosis.
- Dosis de mantenimiento: 3 mg por cada kg de peso, administrados una vez cada 3 meses comenzando un mes después de recibir la última dosis de carga.

## **Cómo se administra Oxlumo**

El medicamento le será administrado por un médico o enfermero.

- El medicamento se administra como una inyección debajo de la piel (subcutánea) en el área del estómago (abdomen) o, en algunos casos, en la parte superior del brazo o el muslo. La inyección se administrará en un lugar distinto cada vez.
- Según su dosis, puede ser necesario que usted reciba más de una inyección subcutánea.
- Su médico o miembro del personal de enfermería no inyectará el medicamento en áreas de la piel con cicatrices, enrojecidas, inflamadas, o hinchadas.

## **Si le administran más Oxlumo del que deben**

En el caso poco probable de que su médico o enfermero le administre demasiado medicamento (una sobredosis), lo controlarán para detectar efectos adversos.

## **Si olvidó usar Oxlumo**

Si omite una dosis de Oxlumo, consulte con su médico o enfermero lo antes posible para coordinar la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Pueden presentarse los siguientes efectos adversos cuando se le administre Oxlumo:

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 entre 10 personas

- Enrojecimiento, dolor, picor, inflamación, molestia, cambios de color, masa, induración, erupción, cardenales o exfoliación en la zona de inyección (reacción en la zona de inyección).
- Dolor o malestar estomacal (dolor abdominal)

**Frecuencia no conocida:** no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Un tipo de reacción alérgica (hipersensibilidad) con síntomas tales como erupción, irritación de garganta y ojos acuosos

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Oxlumo**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento es de un solo uso. Una vez abierto el vial, utilícelo inmediatamente.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su médico o enfermero se desharán de los envases y de los medicamentos que ya no necesite. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Oxlumo**

- El principio activo es lumasirán.
- Cada vial de contiene lumasirán sódico equivalente a 94,5 mg de lumasirán.
- Los demás componentes (excipientes) son agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (E524) y ácido fosfórico (E338) (consulte “Oxlumo contiene sodio” en la sección 2).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Este medicamento es una solución transparente de incolora a amarilla para inyección subcutánea.

Cada envase contiene un vial de un solo uso, que contiene 0,5 ml de solución.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**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](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**Česká republika**  
Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 343 336  
[medinfo.czechia@medisonpharma.com](mailto:medinfo.czechia@medisonpharma.com)

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

**Deutschland**  
Alnylam Germany GmbH  
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Eesti**  
Medison Pharma Estonia OÜ  
Tel: +372 679 5085  
[medinfo.estonia@medisonpharma.com](mailto:medinfo.estonia@medisonpharma.com)

**Ελλάδα**  
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 87 71 500  
[medinfo@genesispharmagroup.com](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**España**  
Alnylam Pharmaceuticals Spain SL  
Tel: 900810212 (+34 910603753)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

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

**Hrvatska**  
Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5530 011  
[medinfo@genesispharmagroup.com](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**Ireland**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Ísland**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Sími: +31 20 369 7861  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Magyarország**  
Medison Pharma Hungary Kft  
Tel.: +36 1 293 0955  
[medinfo.hungary@medisonpharma.com](mailto:medinfo.hungary@medisonpharma.com)

**Malta**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: +357 22765715  
[medinfo@genesispharmagroup.com](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**Nederland**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 08002820025 (+31 203697861)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Norge**  
Alnylam Sweden AB  
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Österreich**  
Alnylam Austria GmbH  
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)  
[medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

**Polksa**  
Medison Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 152 49 42  
[medinfo.poland@medisonpharma.com](mailto:medinfo.poland@medisonpharma.com)

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

**România**  
Genesis Biopharma Romania SRL  
Tel: +40 21 403 4074  
[medinfo@genesispharmagroup.com](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**Slovenija**  
Genesis Biopharma SL d.o.o  
Tel: +386 1 292 70 90  
[medinfo@genesispharmagroup.com](mailto:medinfo@genesispharmagroup.com)

**Slovenská republika**  
Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 201 109 65  
[medinfo.slovakia@medisonpharma.com](mailto:medinfo.slovakia@medisonpharma.com)

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Kύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

**Instrucciones de uso**

Solo para administración subcutánea.

- Reúna los materiales que no están incluidos en el envase, pero que son necesarios para la administración, que incluirán una jeringa estéril (0,3 ml, 1 ml, o 3 ml), una aguja de calibre (G) 18 (18 G), y una aguja de entre 25 G y 31 G.
- Calcule el volumen requerido de Oxlumo basándose en la dosis recomendada en función del peso. Si la dosis es superior a 0,5 ml, necesitará más de un vial. El volumen máximo aceptable de una sola inyección que se debe administrar es de 1,5 ml. Si requiere más de 1,5 ml, es posible que necesite administrar más de una inyección subcutánea.
- Se debe utilizar una aguja de 18 G para extraer Oxlumo del vial, mantenga el vial en posición vertical o inclínelo con un ligero ángulo y asegúrese de que el extremo plano de la aguja apunte hacia abajo.
- Oriente la aguja y la jeringa hacia arriba de manera vertical y dé suaves golpes a la jeringa para que las burbujas asciendan a la parte superior. Una vez que las burbujas estén en la parte superior, presione ligeramente el émbolo para forzar la salida de las burbujas de la jeringa. Compruebe que haya la cantidad necesaria de medicamento en la jeringa.
- Administre el medicamento con una jeringa estéril entre 25 G y 31 G, con una longitud de 13 mm o 16 mm para una inyección subcutánea. Para volúmenes inferiores a 0,3 ml, se recomienda una jeringa estéril de 0,3 ml.
- Nota: No empuje el medicamento hacia la aguja de entre 25 G y 31 G. Cuando utilice jeringas de 0,3 ml (para insulina), no fuerce la salida de las burbujas de la jeringa.
- La inyección se puede realizar en el abdomen, la parte superior de los brazos o los muslos. Considere alternar las zonas de inyección. No administre en tejido cicatricial ni en áreas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Nota: Cuando administre inyecciones subcutáneas en el abdomen, evite hacerlo en un diámetro circular de 2 cm alrededor del ombligo.
- Limpie con un hisopo con alcohol el área donde piense aplicar la inyección y espere a que se seque por completo.

- Asegúrese de emplear una técnica de inyección apropiada. No inyecte en una vena o músculo.
- Inserte la aguja en el ángulo correcto (90 grados) para suministrar la inyección justo debajo de la piel. En pacientes con escaso tejido subcutáneo, se debe insertar la aguja en un ángulo de 45 grados.
- No se debe presionar el émbolo mientras se perfora la piel. Una vez insertada la aguja en la piel, suelte la piel pinzada y administre la dosis de manera lenta y constante. Una vez administrado el medicamento, cuente al menos 5 segundos antes de retirar la aguja de la piel. Presione ligeramente con una gasa o una bola de algodón en la zona de inyección, según necesidad. No vuelva a poner la tapa de la aguja.
- Nota: No aspire luego de haber insertado la aguja para prevenir daño tisular, hematomas y cardenales.
- Si necesita administrar más de una inyección para una dosis única de Oxlumo, los lugares de inyección deben tener una separación de al menos 2 cm.
- Use el vial solo una vez. Después de administrar la dosis, deseche todo medicamento sin utilizar en el vial según la normativa local.
- Utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección solamente una vez. Deseche todas las jeringas y agujas utilizadas según la normativa local.