

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de soluție conține lumasiran sodic echivalent cu lumasiran 189 mg.

Fiecare flacon conține lumasiran 94,5 mg în 0,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galbenă (pH de aproximativ 7, osmolalitate între 240 și 360 mOsm/kg).

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Oxlumo este indicat pentru tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Terapia trebuie inițiată și supravegheată de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a hiperoxaluriei.

#### Doze

Oxlumo se administrează prin injecție subcutanată. Doza recomandată de Oxlumo constă în doze de încărcare administrate o dată pe lună, timp de 3 doze, urmate de doze de întreținere începând la o lună după ultima doză de încărcare, așa cum este indicat în Tabelul 1. Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.

Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

**Tabelul 1: Schema terapeutică pentru Oxlumo în funcție de greutatea corporală**

| <b>Greutate corporală</b> | <b>Doză de încărcare</b>               | <b>Doză de întreținere<br/>(începe la o lună după ultima doză de încărcare)</b>          |
|---------------------------|--|--|
| sub 10 kg                 | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze | 3 mg/kg o dată pe lună, începând la o lună după ultima doză de încărcare                 |
| între 10 kg și sub 20 kg  | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze | 6 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare |
| 20 kg și mai mult         | 3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze | 3 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare |

#### Pacienți hemodializați

Dacă se administrează în zilele cu hemodializă, administrați Oxlumo după hemodializă.

#### Doză omisă

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Oxlumo la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times \text{LSVN}$ ). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4. și 5.2).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (RFG  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), inclusiv boală renală în stadiu terminal (BRST) sau cei aflați pe dializă. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu BRST și cei dializați, iar acești pacienți trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2)./minut/minut/minut/minut

##### Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de Oxlumo trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa cum este indicat în Tabelul 1.
- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totală împărțită în mod egal între

seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- A se evita eliminarea medicamentului prin vârful acului înainte ca acul să ajungă în spațiul subcutanat.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului, brațelor sau coapselor.
- Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă alternarea locului injectării.
- Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

Oxlumo trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății. Pentru instrucțiuni privind medicamentul înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Insuficiență renală severă sau în stadiu terminal

Tratamentul cu lumasiran duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de glicolat, ceea ce poate spori riscul de apariție a acidozei metabolice sau de agravare a acidozei metabolice preexistente în cazul pacienților cu boală renală severă sau în stadiu terminal. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de acidoză metabolică.

#### Insuficiență hepatică moderată sau severă

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă există potențialul de eficacitate scăzută. Prin urmare, trebuie monitorizată eficacitatea tratamentului la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Excipient (conținut de sodiu)

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentului (vezi pct. 5.2).

#### Utilizarea concomitentă cu piridoxină

Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ proprietățile farmacodinamice sau farmacocinetice ale lumasiran.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date privind utilizarea lumasiran la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și potențialele riscuri pentru făt.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lumasiran se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/încetarea utilizării

tratamentului cu Oxlumo, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectul lumasiran asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au identificat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Oxlumo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (35%).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) MedDRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelul 2: Reacții adverse**

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Reacție adversă                                      | Frecvență        |
|--|--|------------------|
| Tulburări gastrointestinale                              | Dureri abdominale <sup>a</sup>                       | Foarte frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de injectare <sup>b</sup> | Foarte frecvente |

a Includ dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.

b Includ reacții la nivelul locului de injectare, eritem la la nivelul locului de injectare, dureri la la nivelul locului de injectare, prurit la la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare, disconfort la la nivelul locului de injectare, modificare a culorii pielii la nivelul locului de injectare, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare, erupție cutanată la nivelul locului de injectare, echimoze la nivelul locului de injectare, hematom la nivelul locului de injectare și exfoliere la nivelul locului de injectare.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reacții la nivelul locului de injectare

În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și cu medicație cunoscută, reacțiile la nivelul locului de injectare au fost raportate la 34 din 98 de pacienți (34,7%). Simptomele cel mai frecvent raportate au fost eritem, tumefiere, durere, hematom, prurit și decolorare. Cele mai multe reacții la nivelul locului de injectare au început să apară în ziua administrării, iar <2% dintre pacienți au prezentat reacții la nivelul locului de injectare care au apărut la 5 sau mai multe zile după administrare. În general, reacțiile la nivelul locului de injectare au fost ușoare, au dispărut în decurs de două zile și nu au determinat oprirea sau întreruperea tratamentului.

## Dureri abdominale

În studiul controlat cu placebo, s-au raportat dureri abdominale la 1 din 13 (7,7%) pacienți la care s-a administrat placebo și la 4 din 26 (15,4%) pacienți tratați cu lumasiran. În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și cu medicație cunoscută, 16 din 98 de pacienți (16,3%) au prezentat dureri abdominale, inclusiv dureri în regiunea superioară sau inferioară a abdomenului, disconfort abdominal ori sensibilitate abdominală. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare, tranzitorii și au dispărut fără tratament. Niciunul nu a avut ca rezultat întreruperea tratamentului.

## Imunogenitate

La pacienții cu HP1 și la voluntarii sănătoși cărora li s-au administrat doze de Oxlumo în studiile clinice, 7 din 120 (5,8%) de persoane au prezentat rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament (AAM). Titrurile AAM au fost scăzute și, în general, tranzitorii, fără a avea un impact asupra eficacității, siguranței și profilurilor farmacocinetice sau farmacodinamice ale medicamentului.

## Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al lumasiran a fost asemănător la copii și adolescenți (cu vârsta între 4 luni și 17 ani) și la pacienții adulți cu HP1.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului, conform indicațiilor medicale, pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și instituirea unui tratament simptomatic adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Diverse produse pentru tractul alimentar și metabolism, codul ATC: A16AX18.

### Mecanism de acțiune

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent mic (siARN) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mARN) pentru gena hidroxiaacid oxidazei 1 (HAOI) din hepatocite prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul este reducerea concentrațiilor de oxalat din urină și din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzimă GO se află în amonte față de enzima alanină: glioxilat-aminotransferază (AGT) deficitară, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei *AGXT*.

### Eficacitate clinică

Eficacitatea lumasiran a fost studiată în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți cu vârsta de cel puțin 6 ani cu HP1 (ILLUMINATE-A), în cadrul unui studiu clinic

cu un singur braț la pacienți cu vârsta sub 6 ani cu HP1 (ILLUMINATE-B) și în cadrul unui studiu clinic cu un singur braț la pacienți copii și adulți cu HP1 care aveau boală renală avansată, inclusiv pacienți hemodializați (ILLUMINATE-C).

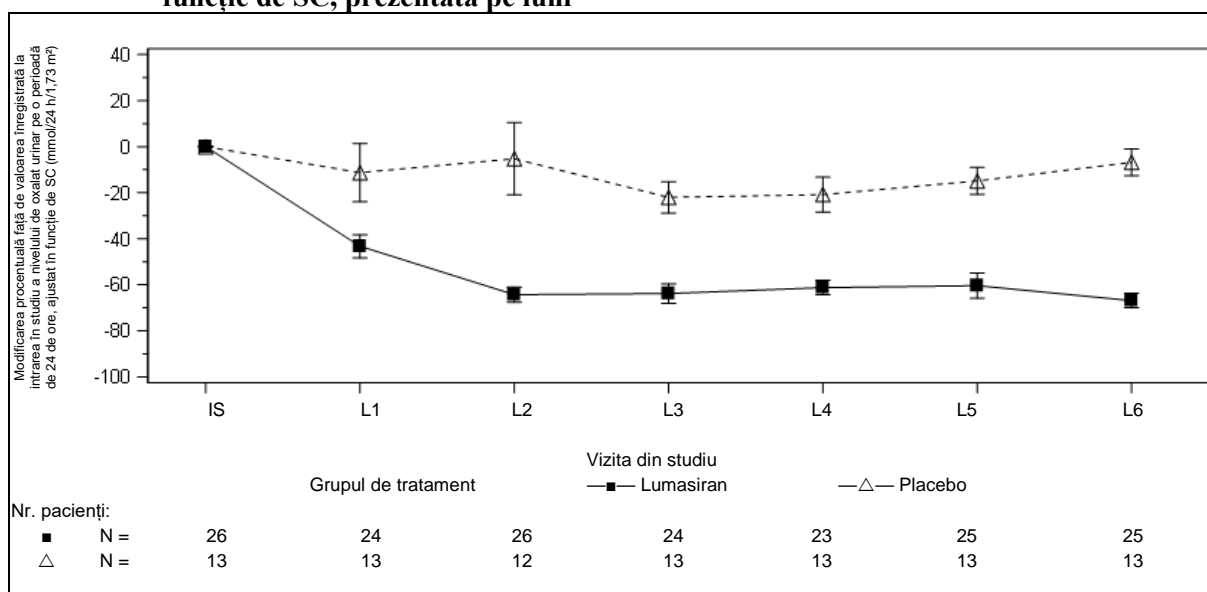
### ILLUMINATE-A

În total, 39 de pacienți cu HP1 au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra doze subcutanate de lumasiran sau de placebo pe parcursul perioadei de 6 luni de tratament dublu-orb, controlat cu placebo. Au fost înscriși pacienți cu vârsta de cel puțin 6 ani, cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>)  $\geq 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>, cărora li s-au administrat 3 doze de încărcare de 3 mg/kg lumasiran sau placebo, o dată pe lună, iar, ulterior, doze de întreținere de 3 mg/kg lumasiran sau placebo, administrate trimestrial (vezi pct. 4.2). După perioada de 6 luni de tratament dublu-orb, pacienții, inclusiv cei care fuseseră inițial repartizați pentru a li se administra placebo, au intrat într-o perioadă de extensie, cu administrare de lumasiran.

În timpul perioadei de 6 luni de tratament dublu-orb, controlat cu placebo, la 26 de pacienți s-a administrat lumasiran, iar la 13 s-a administrat placebo. Vârsta mediană a pacienților la momentul administrării primei doze a fost de 14,9 ani (interval cuprins între 6,1 și 61,0 ani), 66,7% fiind de sex masculin, iar 76,9% de rasă caucaziană. Excreția urinară medie de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de suprafața corporală (SC), a fost de 1,72 mmol/24 ore/1,73 m<sup>2</sup> la intrarea în studiu, raportul median oxalat din urina colectată pe loc: creatinină la intrarea în studiu a fost de 0,21 mmol/mmol, iar concentrația plasmatică mediană a oxalatului la intrarea în studiu a fost de 13,1  $\mu$ mol/l. În total, 33,3% din pacienți au prezentat funcție renală normală (RFG<sub>e</sub>  $\geq 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), 48,7% au prezentat insuficiență renală ușoară (RFG<sub>e</sub> între 60 și  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), iar 18% au prezentat insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub> între 30 și  $< 60$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Dintre pacienții înscriși în studiu, 84,6% au raportat antecedente de evenimente simptomatice de calculi renali și 53,8% au raportat antecedente de nefrocalcinoză la intrarea în studiu. La intrarea în studiu, brațele de tratament au fost organizate în mod echilibrat în ce privește vârsta, concentrația urinară de oxalat și RFG<sub>e</sub>.

Criteriul principal de evaluare a fost scăderea procentuală față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu în ce privește excreția urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de SC, calculată în medie în decursul lunilor 3 până la 6. Lumasiran a fost asociat cu o scădere semnificativă din punct de vedere statistic, de 65,4%, în ce privește concentrația urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de SC, în comparație cu valoarea de 11,8% înregistrată la grupul cu administrare de placebo, rezultând o diferență de 53,5% (ÎI 95%: 44,8, 62,3;  $p < 0,0001$ ). În concordanță cu criteriul principal de evaluare, în luna 6, s-a observat o scădere de 60,5% în ce privește raportul oxalat din urina colectată pe loc: creatinină în brațul de tratament cu lumasiran, comparativ cu o creștere de 8,5% în brațul cu administrare de placebo. În plus, pacienții tratați cu lumasiran au prezentat o scădere rapidă și consecventă a concentrației urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de SC, așa cum se indică în Figura 1.

**Figura 1: ILLUMINATE-A: Modificarea procentuală față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu a concentrației urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de SC, prezentată pe luni**



Abrevieri: IS = intrarea în studiu; SC = suprafață corporală; L = lună; ESM = eroare standard față de medie. Rezultatele sunt reprezentate grafic ca media ( $\pm$ ESM) modificării procentuale față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu.

În luna 6, o proporție mai mare de pacienți tratați cu lumasiran a înregistrat valori normale sau care se apropie de valorile normale ale concentrației urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustate în funcție de SC ( $\leq 1,5 \times$  LSVN), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, așa cum este indicat în Tabelul 3.

**Tabelul 3: ILLUMINATE-A: Rezultatele bazate pe criteriile secundare de evaluare înregistrate pe parcursul perioadei de 6 luni de tratament dublu-orb, controlat cu placebo**

| Criterii de evaluare  | Lumasiran (N=26)               | Placebo (N=13)           | Diferența dintre tratamente (Î 95%) | valoarea p            |
|---|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Proporția de pacienți cu valori ale concentrațiilor urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore identice cu sau sub LSVN <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>    |
| Proporția de pacienți cu valori ale concentrațiilor urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore identice cu sau sub $1,5 \times$ LSVN <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> |
| Scădere procentuală a concentrației plasmatice de oxalat față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu <sup>*p</sup>                          | 39,8 (2,9) <sup>†</sup>        | 0,3 (4,3) <sup>†</sup>   | 39,5 (28,9, 50,1)                   | < 0,0001              |

Abrevieri: LSVN = limita superioară a valorilor normale; ESM = eroare standard față de medie. Rezultatele sunt bazate pe evaluările realizate prin metodele de cromatografie lichidă în tandem cu spectroscopia de masă (LC-MS/MS).

\* Valoarea estimată, pe baza mediei celor mai mici pătrate (LS) ale scăderii procentuale în lunile 3, 4, 5 și 6, utilizând un model mixt pentru măsurători repetate.

† Media LS (ESM).

‡ LSVN=0,514 mmol/24 ore/1,73 m<sup>2</sup> pentru concentrațiile urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustate în funcție de SC.

§ Î 95% pe baza intervalului de încredere exact Clopper Pearson.

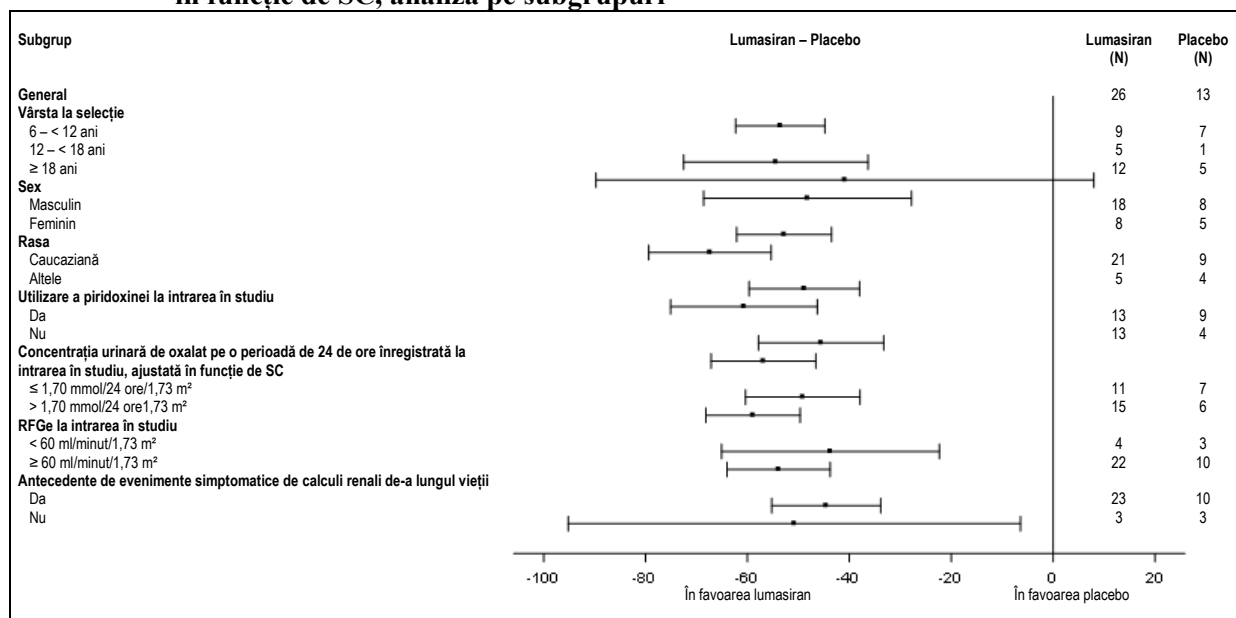
¶ Calculată prin metoda Newcombe pe baza scorului Wilson.



- # Valoarea p se bazează pe testul Cochran–Mantel–Haenszel stratificat în funcție de valorile concentrațiilor urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, înregistrate la intrarea în studiu, ajustate în funcție de SC ( $\leq 1,70$  comparativ cu  $> 1,70$  mmol/24 ore/1,73 m<sup>2</sup>).
- D Analizată la 23 de pacienți tratați cu lumasiran și 10 pacienți la care s-a administrat placebo, ale căror valori la intrarea în studiu au permis apariția unei scăderi.

Scăderea valorii concentrației urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de SC, față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu, la pacienții cu HP1 cărora li s-a administrat lumasiran, comparativ cu placebo a fost similară în toate subgrupurile prespecificate, inclusiv vârstă, sex, rasă, insuficiență renală, utilizare a piridoxinei (vitamina B<sub>6</sub>) la intrarea în studiu și antecedente de evenimente simptomatice de calculi renali (Figura 2).

**Figura 2: ILLUMINATE-A: Modificarea procentuală față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu a valorii concentrației urinare de oxalat pe o perioadă de 24 de ore, ajustată în funcție de SC, analiză pe subgrupuri**



Concentrațiile scăzute de oxalat observate în perioada de tratament dublu-orb au fost menținute în cazul continuării tratamentului cu lumasiran pe parcursul a 24 de luni în timpul perioadei de extensie a studiului. RFGe și evenimentele legate de calculi renali (raportate în funcție de evenimente pe persoană-an) au fost evaluate prin perioade de 6 luni de regim dublu-orb și perioade de extensie, pentru o perioadă totală de 24 de luni. RFGe a rămas stabilă la pacienții cărora li s-a administrat lumasiran.

Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportate la pacienții tratați cu lumasiran în cadrul studiului ILLUMINATE-A este prezentată în Tabelul 4.

**Tabelul 4: Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportate la grupul de pacienți tratați cu lumasiran**

| Tratament      | Perioadă de timp                      | Rata (ÎI 95%)     |
|----------------|---------------------------------------|-------------------|
| Fără tratament | 12 luni înaintea consimțământului     | 3,19 (2,57, 3,96) |
| Lumasiran      | Perioadă de 6 luni în regim dublu-orb | 1,09 (0,63, 1,88) |
|                | Luna 6 până la luna 12                | 0,87 (0,47, 1,62) |
|                | Luna 12 până la luna 18               | 0,56 (0,25, 1,24) |
|                | Luna 18 până la luna 24               | 0,63 (0,30, 1,33) |

Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportate la pacienții tratați cu placebo în cadrul studiului ILLUMINATE-A este prezentată în Tabelul 5. Pacienții din grupul placebo au fost inițial randomizați la placebo pentru perioada de 6 luni în regim dublu-orb și ulterior tratați cu lumasiran în perioadele de prelungire: luna 6 până la luna 12, luna 12 până la luna 18 și luna 18 până la luna 24.

**Tabelul 5: Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportate la pacienții din grupul cu placebo**

| Tratament      | Perioadă de timp                      | Rata (ÎI 95%)     |
|----------------|---------------------------------------|-------------------|
| Fără tratament | 12 luni înaintea consimțământului     | 0,54 (0,26, 1,13) |
| Placebo        | Perioadă de 6 luni în regim dublu-orb | 0,66 (0,25, 1,76) |
| Lumasiran      | Luna 6 până la luna 12                | 0,16 (0,02, 1,17) |
|                | Luna 12 până la luna 18               | 0,67 (0,25, 1,78) |
|                | Luna 18 până la luna 24               | 0,00 (0,00, 0,62) |

Rezultatele privind nefrocalcinoza medulară, evaluate prin ecografie renală, în luna 6 și luna 12 față de intrarea în studiu sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6: ILLUMINATE-A: Pacienți cu nefrocalcinoză medulară în luna 6 și luna 12 comparativ cu intrarea în studiu\***

| Moment de timp | Tratament (n)              | Ameliorare | Nicio schimbare | Agravare |
|----------------|----------------------------|------------|-----------------|----------|
| Luna 6         | Lumasiran (n=23)           | 3          | 20              | 0        |
|                | Placebo (n=12)             | 0          | 11              | 1        |
| Luna 12        | Lumasiran (n=18)           | 11         | 4               | 3        |
|                | Placebo/Lumasiran** (n=11) | 1          | 9               | 1        |

\* Au fost evaluați pacienții cu ecografie renală la intrarea în studiu și momentul de timp relevant.

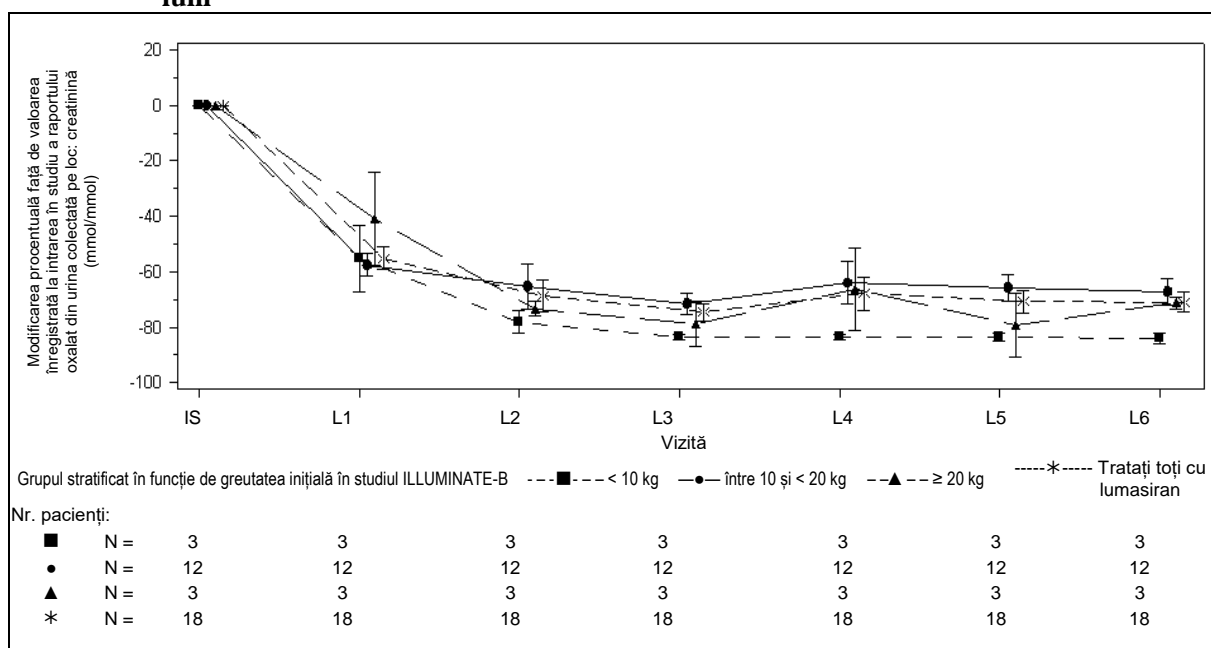
\*\* Pacienților li s-a administrat placebo timp de 6 luni, urmat de tratament cu lumasiran timp de 6 luni.

### ILLUMINATE-B

În total, 18 pacienți au fost înscriși și tratați cu lumasiran în cadrul unui studiu multicentric, cu un singur braț, aflat în desfășurare, efectuat la pacienți cu HP1 (ILLUMINATE-B). În studiu au fost înscriși pacienți cu vârsta sub 6 ani, cu RFG<sub>e</sub> > 45 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> la pacienții cu vârsta de 12 luni sau peste și cu valori normale ale creatininei serice la pacienții sub 12 luni. În cadrul analizei interimare primare efectuate la 6 luni, la momentul administrării primei doze, 3 pacienți aveau greutatea sub 10 kg, 12 aveau greutatea între 10 kg și sub 20 kg, iar 3 aveau greutatea de 20 kg și peste. Vârsta medie a pacienților la momentul administrării primei doze a fost de 51,4 luni (interval cuprins între 4,0 și 74,0 luni), 55,6% fiind de sex feminin, iar 88,9% de rasă caucaziană. Raportul mediu oxalat din urina colectată pe loc: creatinină la intrarea în studiu a fost de 0,47 mmol/mmol.

În luna 6, pacienții tratați cu lumasiran au prezentat o scădere de 72,0% (ÎI 95%: 66,4, 77,5) a raportului oxalat din urina colectată pe loc: creatinină față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu (calculată în medie în decursul lunilor 3 până la 6), acesta fiind criteriul principal de evaluare. Lumasiran a fost asociat cu scăderi rapide, constante în ce privește raportul oxalat din urina colectată pe loc: creatinină (Figura 3), acestea fiind similare în toate grupurile de greutate. Scăderea procentuală în excreția urinară a oxalatului a fost menținută în cazul continuării tratamentului cu lumasiran până în luna 12 și a fost în concordanță cu datele din cadrul studiului ILLUMINATE-A.

**Figura 3: ILLUMINATE-B: Modificarea procentuală față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu a raportului oxalat din urina colectată pe loc: creatinină, prezentată pe luni**



În luna 6, nouă din 18 pacienți au înregistrat valori care se apropie de valorile normale ( $\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ ), inclusiv 1 pacient care a înregistrat normalizarea ( $\leq \text{LSVN}$ ) raportului oxalat:creatinină din urina colectată pe loc. În luna 12, zece din 18 pacienți au înregistrat valori care se apropie de valorile normale ( $\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ ), inclusiv 2 pacienți care au înregistrat normalizarea ( $\leq \text{LSN}$ ) raportului oxalat:creatinină în urina colectată pe loc.

În plus, de la intrarea în studiu până în luna 6 (media de la luna 3 la luna 6), s-a observat o scădere medie a concentrației plasmatice de oxalat de 31,7% (ÎI 95%: 23,9, 39,5). Concentrațiile scăzute de oxalat în plasmă observate în perioada analizei primare au fost menținute în cazul continuării tratamentului cu lumasiran. Valoarea RFGe a rămas stabilă la toți pacienții la care s-a continuat administrarea dozelor.

Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportată în perioada de 12 luni dinaintea consimțământului și în timpul perioadei de analiză primară de 6 luni a fost de 0,24 (ÎI 95%: 0,09, 0,63) și, respectiv, 0,24 (ÎI 95%: 0,06, 0,96). Rata evenimentelor în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12 a fost de 0,12 (ÎI 95%: 0,02, 0,84).

Rezultatele privind nefrocalciinoza medulară, evaluate prin ecografie renală, în luna 6 și luna 12 față de intrarea în studiu sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: ILLUMINATE-B: Pacienți cu nefrocalciinoză medulară în luna 6 și luna 12 comparativ cu intrarea în studiu\***

| Moment de timp | Ameliorare (n) | Nicio schimbare | Agravare |
|----------------|----------------|-----------------|----------|
| Luna 6 (n=18)  | 8              | 10              | 0        |
| Luna 12 (n=17) | 11             | 6               | 0        |

\* Au fost evaluați pacienții cu ecografie renală la intrarea în studiu și momentul de timp relevant.

## ILLUMINATE-C

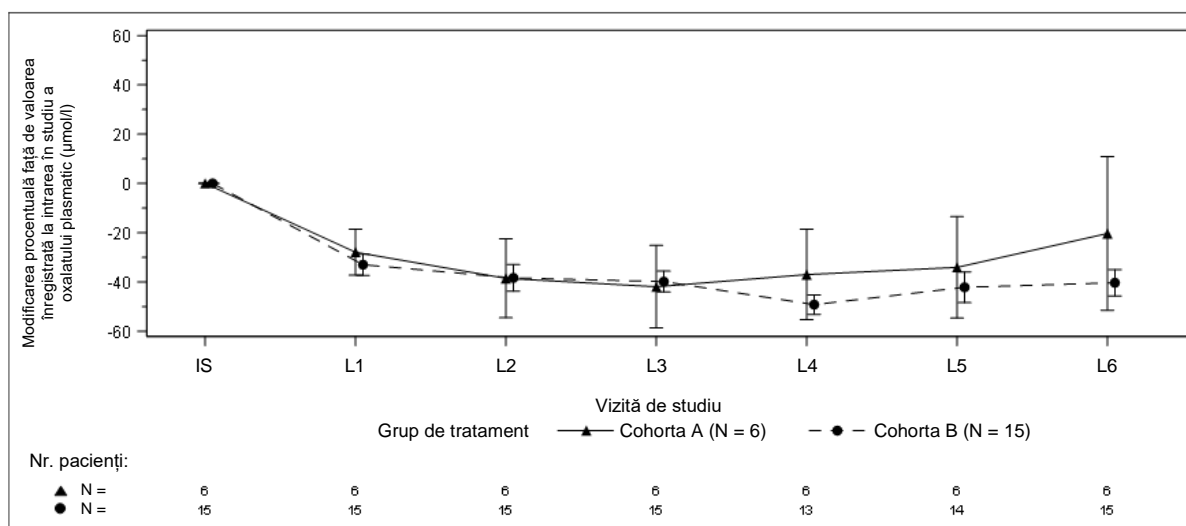
În total, 21 de pacienți au fost înscriși și tratați cu lumasiran într-un studiu multicentric, cu un singur braț, aflat în curs de desfășurare, la pacienți cu HP1 și boală renală avansată (RFGe  $\leq 45$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> la pacienții cu vârsta de 12 luni și peste și concentrație crescută a creatininei serice la pacienții cu vârsta sub 12 luni), inclusiv pacienții aflați pe hemodializă. ILLUMINATE-C include 2 cohorte: Cohorta A este formată din 6 pacienți care nu necesitau dializă la momentul înscrierii în studiu și Cohorta B este formată din 15 pacienți care urmau un regim stabil de hemodializă. Pacienților li s-a administrat tratamentul cu recomandarea dozelor de lumasiran în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Vârsta mediană a pacienților la prima doză a fost de 8,9 ani (interval de la 0 la 59 de ani), 57,1% erau bărbați și 76,2% erau albi. Pentru pacienții din Cohorta A, concentrația mediană a oxalatului în plasmă era de 57,94  $\mu\text{mol/l}$ . Pentru pacienții din Cohorta B, concentrația mediană a oxalatului în plasmă era de 103,65  $\mu\text{mol/l}$ .

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost modificarea procentuală a oxalatului plasmatic de la intrarea în studiu până în luna 6 (media din luna 3 până în luna 6) pentru Cohorta A (N=6) și modificarea procentuală a oxalatului plasmatic pre-dializă de la intrarea în studiu până în luna 6 (media din luna 3 până în luna 6) pentru Cohorta B (N=15).

În timpul perioadei de analiză primară de 6 luni, pacienții din ambele cohorte au avut o reducere a oxalatului plasmatic încă din luna 1. Modificarea procentuală de la intrarea în studiu până în luna 6 (media din luna 3 până în luna 6) a concentrațiilor de oxalat plasmatic pentru Cohorta A a fost o diferență a mediei celor mai mici pătrate de -33,3% (ÎI 95%: -81,82, 15,16), iar pentru Cohorta B o diferență a mediei celor mai mici pătrate de -42,4% (ÎI 95%: -50,71, -34,15).

**Figura 4: ILLUMINATE-C: Modificarea procentuală față de valoarea înregistrată la intrarea în studiu a oxalatului plasmatic ( $\mu\text{mol/l}$ ) la fiecare vizită din timpul perioadei de analiză primară**



Rezultatele sunt reprezentate grafic ca medie ( $\pm$  ESM) a modificării procentuale față de intrarea în studiu.

Abrevieri: IS = intrare în studiu; L = luna; ESM = eroare standard față de medie.

Pentru Cohorta A, valoarea la intrarea în studiu este definită drept media tuturor probelor de oxalat plasmatic recoltate înainte de prima doză de lumasiran; pentru Cohorta B, valoarea la intrarea în studiu este definită drept ultimele patru probe de oxalat plasmatic pre-dializă recoltate înainte de prima doză de lumasiran. În Cohorta B, sunt utilizate numai probe pre-dializă.

În Cohorta A, valoarea medie (AS) a RFGe a fost de 19,85 (9,6) ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> la intrarea în studiu și 16,43 (9,8) ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> în luna 6.

Rata evenimentelor legate de calculi renali pe persoană-an raportate în perioada cu 12 luni înainte de consimțământ pentru Cohorta A și în timpul perioadei de analiză primară de 6 luni a fost de 3,20 (ÎI 95%: 1,96, 5,22) și, respectiv, de 1,48 (ÎI 95%: 0,55, 3,92).

## Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu OxLumo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația de hiperoxalurie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea subcutanată, lumasiran este absorbit rapid, cu un timp median (interval) până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ) de 4,0 (între 0,5 și 12,0) ore. La copii, adolescenți și adulți cu HP1, cu o greutate  $\geq 20$  kg, concentrația plasmatică maximă de lumasiran ( $C_{max}$ ) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero până la ultima concentrație măsurabilă după administrarea dozei ( $ASC_{0-ultima}$ ) ulterior administrării dozei recomandate de lumasiran de 3 mg/kg, au fost de 529 (între 205 și 1130) ng/ml și, respectiv, 7400 (între 2890 și 10700) ng x oră/ml. La copiii cu o greutate sub 20 kg,  $C_{max}$  și  $ASC_{0-ultima}$  ale lumasiran ulterior administrării dozei recomandate de lumasiran de 6 mg/kg, au fost de 912 (între 523 și 1760) și 7960 (între 5920 și 13300). Concentrațiile de lumasiran au fost măsurabile timp de până la 24 – 48 de ore după administrarea dozei.

### Distribuție

La probele de plasmă provenite de la adulți sănătoși, legarea de proteinele plasmatice a lumasiran a fost moderată spre crescută (între 77 și 85%), la concentrații plasmatice relevante clinic. Pentru un pacient adult cu HP1, estimarea în rândul populației pentru volumul central de distribuție aparent ( $V_{d/F}$ ) al lumasiran este de 4,9 l. Lumasiran se distribuie în principal în ficat după administrarea subcutanată.

### Metabolizare

Lumasiran este metabolizat de endonucleaze și exonucleaze în oligonucleotide cu lungimi mai mici. Studiile *in vitro* indică faptul că lumasiran nu este metabolizat de către enzimele CYP450.

### Eliminare

Lumasiran este eliminat din plasmă în principal prin captare hepatică, numai între 7 și 26% din doza administrată fiind recuperată în urină sub formă de lumasiran, conform datelor cumulate de la subiecții adulți sănătoși și pacienții cu HP1 cu vârsta de  $> 6$  ani. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal (%CV) al lumasiran este de 5,2 (47,0%) ore. Estimarea în rândul populației în ce privește clearance-ul plasmatic aparent a fost de 26,5 l/oră pentru un adult obișnuit, cu greutatea de 70 kg. Clearance-ul renal mediu al lumasiran a fost minor și s-a situat în intervalul 2,0 până la 3,4 l/oră la pacienți copii, adolescenți și adulți cu HP1.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Lumasiran a prezentat proprietăți farmacocinetice liniare până la ușor non-liniare, independente temporal, la nivelul plasmăi, ulterior administrării subcutanate de doze unice, care variază între 0,3 și 6 mg/kg, și doze repetate de 1 și 3 mg/kg o dată pe lună sau de 3 mg/kg trimestrial. Nu s-a constatat nicio acumulare de lumasiran în plasmă după administrarea repetată o dată pe lună sau trimestrială.

### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Concentrațiile plasmatice de lumasiran nu reflectă nivelul sau durata activității farmacodinamice a lumasiran. Captarea rapidă și precisă a lumasiran de către ficat are ca rezultat scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatice. La nivelul ficatului, lumasiran prezintă un timp de înjumătățire prelungit,

ducând la întreținerea efectului farmacodinamic pe parcursul intervalului de administrare lunară sau trimestrială.

### Interacțiuni

Studiile *in vitro* indică faptul că lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu se estimează că lumasiran va inhiba sau induce enzime CYP ori va modula activitatea transportorilor de medicamente.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârșnici

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani. Vârsta nu a fost o covariabilă semnificativă în farmacocinetica lumasiran.

#### Sex și rasă

În studiile clinice nu a existat nicio diferență în ce privește expunerea plasmatică sau farmacodinamica lumasiran în funcție de sex sau de rasă.

#### Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2). Datele farmacocinetice limitate de la pacienții cu creștere ușoară și temporară a bilirubinei totale (bilirubină totală  $> 1,0 - 1,5 \times$  LSVN) au indicat o expunere plasmatică la lumasiran comparabilă și o farmacodinamică similară cu a pacienților cu funcție hepatică normală. Literatura de specialitate publicată demonstrează o expresie scăzută a receptorilor de asialoglicoproteine în ficat, respectiv, receptorii responsabili pentru captarea lumasiran, în cazul pacienților cu insuficiență hepatică. Datele non-clinice sugerează că este posibil ca acest lucru să nu afecteze captarea în ficat sau farmacodinamica la doze terapeutice. Relevanța clinică a acestor date este necunoscută.

#### Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG<sub>e</sub> între 60 și  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) au prezentat o expunere plasmatică la lumasiran comparabilă cu a pacienților cu funcție renală normală (RFG<sub>e</sub>  $\geq 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub> între 30 și  $< 60$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), C<sub>max</sub> a fost similară cu cea prezentată de pacienții cu funcție renală normală; ASC a fost cu 25% mai mare pe baza datelor limitate. La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> între 15 și  $< 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), BRST (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau cărora li se efectuează dializă (vezi pct. 4.2), care fac parte din aceeași categorie de greutate corporală, au fost observate o creștere temporară de 1,8 până la 3,6 ori a C<sub>max</sub> și o creștere de 1,6 până la 3,1 ori a ASC<sub>0-ultima</sub> (vezi pct. 5.2). Aceste creșteri au fost temporare căci concentrațiile plasmatice scad sub nivelul de detecție în decurs de 24 până la 48 de ore, ca în cazul pacienților fără insuficiență renală (vezi pct. 5.2, Raport (raporturi) farmacocinetic(e)/farmacodinamic(e)). Farmacodinamica la pacienții cu insuficiență renală (RFG<sub>e</sub>  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), inclusiv BRST (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau la cei aflați pe dializă a fost similară cu cea la pacienții cu funcție renală normală (RFG<sub>e</sub>  $\geq 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Datele la copii cu vârsta sub 1 an sunt limitate. La copiii cu o greutate  $< 20$  kg, C<sub>max</sub> a lumasiran a fost de 2 ori mai mare, pe baza creșterii dozei nominale la 6 mg/kg și ratei de absorbție mai rapide. Farmacodinamica lumasiran a fost comparabilă la copii și adolescenți (cu vârsta între 4 luni și 17 ani) și la adulți, în pofida concentrațiilor plasmatice temporar mai mari la copii cu o greutate  $< 20$  kg în urma distribuției predominante și rapide a lumasiran în ficat.

## Greutatea corporală

Schemele terapeutice recomandate au dus la o creștere de 2 ori a  $C_{\max}$  la copii cu greutatea < 20 kg, în timp ce ASC a fost similară pentru toate categoriile de greutate corporală studiate (de la 6,2 până la 110 kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

La șobolani, dar nu și la maimuțe, au fost observate modificări microscopice ale ficatului (de exemplu, vacuolizare hepatocelulară, mitoză și cariomegalie), însoțite de o scădere a concentrațiilor plasmatică de fibrinogen și de alte modificări ale analizelor de laborator. Motivul pentru specificitatea aparentă în cazul rozătoarelor nu este înțeles, iar relevanța pentru om este neclară.

Nu au fost demonstrate efecte adverse cauzate de lumasiran asupra fertilității masculine și feminine și dezvoltării prenatale și postnatale la șobolani. În cadrul unor studii privind dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri au fost observate anomalii scheletice, dar la multipli mari de expunere, comparativ cu expunerile terapeutice la om. Valorile dozei la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) au fost de aproximativ 20 până la 70 de ori mai mari (pe baza expunerilor lunare).

Un studiu de toxicitate efectuat în scopul identificării intervalului de administrare a dozelor efectuat la șobolani nou-născuți nu a demonstrat că șobolanii aflați în stadiul de dezvoltare prezintă sensibilitate crescută la efectele toxice sau la farmacologia lumasiran la valori de expunere de 2 ori mai mari comparativ cu expunerile terapeutice la om (pe baza expunerilor lunare).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra flaconul în cutia de carton exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă prevăzut cu un dop de cauciuc acoperit cu fluoropolimer și un sigiliu secundar din aluminiu, cu o capsă detașabilă. Fiecare flacon conține 0,5 ml de soluție injectabilă.

Mărimi de ambalaj – ambalaj cu un flacon.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Acest medicament este gata de utilizare, fiind conceput pentru o singură administrare.

Numai pentru administrare subcutanată

- Înainte de administrare trebuie colectate materialele neincluse în ambalaj care sunt necesare pentru administrare; acestea vor include o seringă sterilă (0,3 ml, 1 ml sau 3 ml), un ac de calibrul 18 (G) și un ac de 25 G până la 31 G.
- Volumul necesar de Oxlumo trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).
- Trebuie utilizat un ac de calibrul 18 pentru a extrage Oxlumo din flacon. Flaconul trebuie ținut în poziție verticală sau ușor înclinat, iar marginea plată a acului trebuie să fie orientată în jos.
- Pentru volume mai mici de 0,3 ml, este recomandată o seringă sterilă de 0,3 ml.
- Medicamentul trebuie administrat cu un ac steril de 25 până la 31 G, cu o lungime de 13 mm sau 16 mm, pentru injecții subcutanate.
- Notă: Acest medicament nu trebuie împins forțat prin acul de 25 G până la 31 G.
- Seringile, acele de transfer și acele de injecție trebuie utilizate o singură dată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1496/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă  
lumasiran

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție conține lumasiran sodic echivalent cu lumasiran 189 mg.

Fiecare flacon conține lumasiran 94,5 mg în 0,5 ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Hidroxid de sodiu  
Acid fosforic  
Apă pentru preparate injectabile  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă  
94,5 mg/0,5 ml  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra flaconul în cutia de carton exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1496/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Oxlumo

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă  
lumasiran

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

94,5 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Oxlumo 94,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă lumasiran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Oxlumo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Oxlumo
3. Cum se administrează Oxlumo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Oxlumo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Oxlumo și pentru ce se utilizează

##### Ce este Oxlumo

Oxlumo conține substanța activă lumasiran.

##### Pentru ce se utilizează Oxlumo

Oxlumo este utilizat pentru a trata hiperoxaluria primară tip 1 (HP1) la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

##### Ce este HP1

HP1 este o boală rară în care ficatul produce o cantitate prea mare dintr-o substanță numită oxalat. Rinichii dumneavoastră elimină oxalatul din organism, iar acesta trece în urină. La persoanele cu HP1, excedentul de oxalat se poate acumula în rinichi și cauza calculi renali și poate împiedica funcționarea corectă a rinichilor. De asemenea, acumularea oxalatului poate afecta alte părți ale corpului, precum ochii, inima, pielea și oasele. Acest fenomen se numește oxaloză.

##### Cum acționează Oxlumo

Lumasiran, substanța activă din Oxlumo, reduce cantitatea dintr-o enzimă numită glicolat oxidază pe care o produce ficatul. Glicolat oxidaza este una din enzimele implicate în producerea oxalatului. Prin scăderea cantității de enzimă, ficatul produce o cantitate mai mică de oxalat, iar concentrațiile de oxalat din urină și sânge scad la rândul lor. Acest lucru poate ajuta la reducerea efectelor bolii.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Oxlumo**

### **Nu trebuie să vi se administreze Oxlumo:**

- dacă prezentați alergii severe la lumasiran sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza pentru a depista semne de acidoză metabolică (acumularea de acid în organism) dacă aveți insuficiență renală severă.

### **Oxlumo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

### **Sarcina**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați Oxlumo după ce va lua în considerare beneficiile pentru sănătate preconizate pentru dumneavoastră, precum și riscurile pentru făt.

### **Alăptarea**

Acest medicament poate fi excretat în laptele matern și poate avea un efect asupra copilului dumneavoastră. Dacă alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să întrerupeți tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Oxlumo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Oxlumo**

### **Ce cantitate de Oxlumo se administrează**

Medicul dumneavoastră va stabili cantitatea de medicament care vi se va administra. Doza va depinde de greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza pe măsură ce greutatea dumneavoastră se modifică.

Primele doze (dozele de încărcare) vi se vor administra o dată pe lună, timp de 3 doze. Apoi, se va institui administrarea dozelor de întreținere, începând la o lună după ultima doză de încărcare.

#### Greutate corporală sub 10 kg

- Doze de încărcare: 6 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată pe lună, timp de 3 doze.
- Doze de întreținere: 3 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată pe lună, începând la o lună după ultima doză de încărcare.

#### Greutate corporală între 10 kg și sub 20 kg

- Doze de încărcare: 6 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată pe lună, timp de 3 doze.
- Doze de întreținere: 6 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată la 3 luni, începând la o lună după ultima doză de încărcare.

#### Greutate corporală de 20 kg sau mai mult

- Doze de încărcare: 3 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată pe lună, timp de 3 doze.
- Doze de întreținere: 3 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, o dată la 3 luni, începând la o lună după ultima doză de încărcare.

### **Cum se administrează Oxlumo**

Acest medicament vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală.

- Se administrează sub formă de injecție sub piele (subcutanat), în zona stomacului (abdomen) sau, în unele cazuri, în braț sau la nivelul coapsei. Vi se va administra injecția într-un loc diferit de fiecare dată.
- În funcție de doza stabilită, ar putea fi necesară administrarea mai multor injecții subcutanate.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă va administra injecția în zone cu cicatrici, înroșite, inflamate sau tumefiate.

### **Dacă vi se administrează prea mult Oxlumo**

În cazul puțin probabil în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă administrează prea mult medicament (o supradoză), aceștia vor verifica dacă manifestați reacții adverse.

### **Dacă omiteți administrarea unei doze de Oxlumo**

Dacă omiteți administrarea unei doze de Oxlumo, adresați-vă cât mai repede medicului sau asistentei medicale pentru a stabili când veți primi următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea următoarele reacții adverse în cazul administrării de Oxlumo:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Roșeață, durere, mâncărime, umflare, disconfort, modificări ale culorii pielii, formarea unei mase, indurație, erupție pe piele, apariția de vânătăi sau exfoliere a pielii la nivelul locului de injecție (reacție la nivelul locului de injecție).
- Dureri sau disconfort la nivelul stomacului (dureri abdominale)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumărate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Oxlumo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament este conceput pentru o singură utilizare. După ce flaconul este desigilat, trebuie utilizat imediat.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra flaconul în cutia de carton exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va arunca orice medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Oxlumo

- Substanța activă este lumasiran.
- Fiecare flacon conține lumasiran sodic echivalent cu lumasiran 94,5 mg.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid fosforic (vezi „Oxlumo conține sodiu” de la pct. 2).

### Cum arată Oxlumo și conținutul ambalajului

Acest medicament este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galbenă, pentru injecții subcutanate.

Fiecare ambalaj include un flacon unidoză care conține 0,5 ml de soluție.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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@genesishpharmagroup.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Portugal**

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)  
medinfo@alnylam.com

**România**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.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 (Northern Ireland)**

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

## Acest prospect a fost revizuit în

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Instrucțiuni de utilizare

Numai pentru administrare subcutanată.

- Colectați materialele neincluse în ambalaj care sunt necesare pentru administrare; acestea vor include o seringă sterilă (0,3 ml, 1 ml sau 3 ml), un ac de calibrul (G) 18 și un ac de 25 G până la 31 G.
- Calculați volumul necesar de Oxlumo pe baza dozei recomandate în funcție de greutatea corporală. Dacă doza este mai mare de 0,5 ml, va trebui să utilizați mai mult de un flacon. Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție per administrare este de 1,5 ml. Dacă este necesară o cantitate mai mare de 1,5 ml, ar putea fi necesar să se administreze mai multe injecții subcutanate.
- Pentru a extrage Oxlumo, țineți flaconul în poziție verticală sau ușor înclinat și asigurați-vă că marginea plată a acului este orientată în jos.
- Îndreptați acul și seringă în sus și loviți ușor seringă pentru a deplasa eventualele bule în partea superioară. După ce bulele ajung în partea superioară, împingeți ușor pistonul pentru a elimina bulele din seringă în mod forțat. Verificați dacă seringă conține cantitatea corectă de medicament.
- Administrați medicamentul cu un ac steril de 25 până la 31 G, cu o lungime de 13 mm sau 16 mm, pentru injecții subcutanate. Pentru volume mai mici de 0,3 ml, este recomandată o seringă sterilă de 0,3 ml.
- Notă: Nu împingeți cu forța acest medicament în acul de calibrul 25 G până la 31 G. Când utilizați seringi de 0,3 ml (insulină), nu eliminați bulele din seringă în mod forțat.
- Injecția poate fi administrată la nivelul abdomenului, al brațelor sau al coapselor. Luați în considerare posibilitatea de a alterna locurile de injectare. Nu administrați medicamentul în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.
- Notă: Când se administrează injecții subcutanate la nivelul abdomenului, evitați o zonă circulară cu diametrul de 2,0 cm în jurul ombilicului.
- Curățați zona la nivelul căreia intenționați să efectuați injectarea cu un tampon cu alcool și așteptați ca zona să se usuce complet.
- Asigurați-vă că folosiți o tehnică de injectare corectă. Nu injectați în venă sau în mușchi.
- Introduceți acul în unghi drept (90 grade) pentru a administra injecția imediat sub piele. La pacienții cu țesut subcutanat subțire, acul trebuie introdus în unghi de 45 grade.
- Nu apăsați pe piston în timp ce străpungeți pielea. După ce acul este introdus prin piele, eliberați pielea prinsă între degete și administrați doza într-un mod lent și constant. După ce ați administrat medicamentul, numărați cel puțin 5 secunde înainte de a retrage acul din piele. Apăsați ușor tifonul sau tamponul de vată pe locul de injectare, după caz. Nu puneți la loc capacul acului.
- Notă: Nu aspirați după introducerea acului, pentru a preveni vătămarea țesuturilor și apariția de hematoame și vânătăi.
- Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru o doză unică de Oxlumo, locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 2 cm distanță unele de altele.
- Folosiți flaconul numai o singură dată. După administrarea dozei, eliminați orice cantitate neutilizată de medicament din flacon în conformitate cu reglementările locale.
- Utilizați seringile, acele de transfer și acele de injectare o singură dată. Eliminați toate seringile și acele utilizate în conformitate cu reglementările locale.