

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene lumasiran sodico equivalente a 189 mg di lumasiran.

Ogni flaconcino contiene 94,5 mg di lumasiran in 0,5 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla (pH di circa 7; osmolalità da 240 a 360 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxlumo è indicato per il trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico esperto nella gestione dell'iperossaluria.

Posologia

Oxlumo viene somministrato mediante iniezione sottocutanea. La dose raccomandata di Oxlumo consiste in dosi di carico somministrate una volta al mese per 3 dosi, seguite da dosi di mantenimento a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico, come mostrato nella Tabella 1. Il dosaggio dipende dal peso corporeo.

La dose (in mg) e il volume (in mL) per il paziente devono essere calcolati come segue:

peso corporeo del paziente (kg) × dose (mg/kg) = quantità totale (mg) di medicinale da somministrare

quantità totale (mg) divisa per concentrazione (189 mg/mL) = volume totale di medicinale (mL) da iniettare.

Tabella 1: Regime di dosaggio di Oxlumo sulla base del peso corporeo

Peso corporeo	Dose di carico	Dose di mantenimento (a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico)
meno di 10 kg	6 mg/kg una volta al mese per 3 dosi	3 mg/kg una volta al mese, a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico
da 10 kg a meno di 20 kg	6 mg/kg una volta al mese per 3 dosi	6 mg/kg una volta ogni 3 mesi (trimestralmente), a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico
da 20 kg in su	3 mg/kg una volta al mese per 3 dosi	3 mg/kg una volta ogni 3 mesi (trimestralmente), a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico

Pazienti in emodialisi

Se somministrato nei giorni della dialisi, Oxlumo deve essere somministrato dopo l'emodialisi.

Dose dimenticata

Se una dose viene ritardata o dimenticata, il trattamento deve essere somministrato il prima possibile. Il dosaggio mensile o trimestrale prescritto deve essere ripreso dalla dose somministrata più di recente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Oxlumo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con aumento transitorio della bilirubina totale (bilirubina totale da $> 1,0$ a $1,5 \times \text{ULN}$). Occorre prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (eGFR < 90 mL/min/1,73 m²), inclusa malattia renale allo stadio terminale (ESRD), o in dialisi. Sono disponibili dati limitati in pazienti con ESRD e in dialisi, e questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

In pazienti di età inferiore a 1 anno sono disponibili dati limitati. Occorre prestare attenzione nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Questo medicinale è fornito come soluzione pronta per l'uso in un flaconcino monouso.

- Il volume richiesto di Oxlumo deve essere calcolato in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo come mostrato nella Tabella 1.
- Se la dose è maggiore di 0,5 mL (94,5 mg), saranno necessari più flaconcini.

- Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL. Le dosi che richiedono più di 1,5 mL devono essere somministrate come iniezioni multiple (la dose totale divisa equamente tra le siringhe in modo che ciascuna siringa contenga approssimativamente lo stesso volume), per ridurre al minimo il potenziale fastidio al sito di iniezione dovuto al volume di iniezione.
- Evitare la fuoriuscita del medicinale sulla punta dell'ago prima che questo abbia raggiunto lo spazio sottocutaneo.
- Questo medicinale deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella parte superiore delle braccia o nelle cosce.
- Si raccomanda di alternare la sede di iniezione per le successive iniezioni o dosi.
- Questo medicinale non deve essere somministrato nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.

Oxlumo deve essere somministrato da un professionista sanitario. Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale severa o allo stadio terminale

Il trattamento con lumasiran aumenta i livelli plasmatici di glicolato, che potrebbero aumentare il rischio di acidosi metabolica o peggiorare l'acidosi metabolica pre-esistente in pazienti con malattia renale severa o allo stadio terminale. Pertanto, questi pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di acidosi metabolica.

Compromissione epatica moderata o severa

In pazienti con compromissione epatica moderata o severa, l'efficacia potrebbe essere potenzialmente ridotta. Pertanto, in questi pazienti l'efficacia deve essere monitorata (vedere paragrafo 5.2).

Eccipiente (contenuto di sodio)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica (vedere paragrafo 5.2).

Uso concomitante con piridossina

L'uso concomitante di piridossina non ha influenzato in modo significativo la farmacodinamica o la farmacocinetica di lumasiran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lumasiran in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di questo medicinale durante la gravidanza può essere preso in considerazione, tenendo conto del beneficio clinico atteso per la donna e dei possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se lumasiran sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Oxlumo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di lumasiran sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Oxlumo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune segnalata è stata la reazione in sede di iniezione (35%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a lumasiran ottenute dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee. Le reazioni avverse sono riportate come termini preferiti (PT) sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) e sono riportate in base alla frequenza. La frequenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^a	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^b	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione ^c	Molto comune

^a Reazione avversa segnalata durante l'uso post-marketing.

^b Include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore, fastidio addominale e dolorabilità addominale.

^c Include reazione in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione ed esfoliazione del sito di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Negli studi clinici controllati con placebo e in aperto, le reazioni in sede di iniezione sono state riportate in 34 pazienti su 98 (34,7%). I sintomi più comunemente riportati sono stati eritema, tumefazione, dolore, ematoma, prurito e alterazione del colore. La maggior parte delle reazioni in sede

di iniezione è iniziata il giorno della somministrazione, sebbene < 2% delle reazioni in sede di iniezione si sono verificate 5 o più giorni dopo la somministrazione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente lievi, si sono risolte entro due giorni e non hanno comportato la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Dolore addominale

Nello studio controllato con placebo, il dolore addominale è stato segnalato in 1 su 13 (7,7%) pazienti trattati con placebo e in 4 su 26 (15,4%) pazienti trattati con lumasiran. Negli studi clinici controllati con placebo e in aperto, 16 pazienti su 98 (16,3%) hanno riportato dolore addominale, inclusi dolore addominale superiore o inferiore, fastidio addominale o dolorabilità addominale. La maggior parte degli eventi è risultata lieve, transitoria e si è risolta senza trattamento. Nessun evento ha comportato l'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Nei pazienti con PH1 e in volontari sani trattati con Oxlumo negli studi clinici, 7 soggetti su 120 (5,8%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA). I titoli degli ADA erano bassi e generalmente transitori, senza impatto sui profili di efficacia, sicurezza, farmacocinetica o farmacodinamica del medicinale.

Sicurezza a lungo termine

ILLUMINATE-A (vedere di seguito per la descrizione dello studio)

Il profilo di sicurezza nel periodo di estensione in aperto (durata mediana del trattamento di 55,0 mesi) è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto di lumasiran, derivato dal periodo in doppio cieco controllato con placebo dello studio.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di lumasiran era simile nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 4 mesi e 17 anni) e adulti con PH1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio del paziente, come clinicamente indicato per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse, e la somministrazione di un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il tratto digerente e il metabolismo, codice ATC: A16AX18.

Meccanismo d'azione

Lumasiran è un piccolo acido ribonucleico interferente a doppio filamento (siRNA) che riduce i livelli dell'enzima glicolato ossidasi (GO) avente come target l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) del

gene idrossiacido ossidasi 1 (*HAOI*) negli epatociti mediante RNA-interference. I livelli ridotti di enzima GO a loro volta riducono la quantità di gliossilato disponibile, un substrato per la produzione di ossalato. Ciò determina una riduzione dei livelli urinari e plasmatici di ossalato, la causa sottostante delle manifestazioni della patologia nei pazienti con PH1. Poiché l'enzima GO si trova a monte dell'enzima alanina-gliossilato aminotransferasi (AGT) che causa PH1, il meccanismo d'azione di lumasiran è indipendente dalla mutazione del gene *AGXT* sottostante.

Efficacia clinica

L'efficacia di lumasiran è stata studiata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti di età pari o superiore a 6 anni con PH1 (ILLUMINATE-A), in uno studio clinico a braccio singolo in pazienti con meno di 6 anni di età con PH1 (ILLUMINATE-B) e in uno studio clinico a braccio singolo su pazienti pediatrici e adulti con PH1 che presentano una malattia renale in fase avanzata, inclusi pazienti in emodialisi (ILLUMINATE-C).

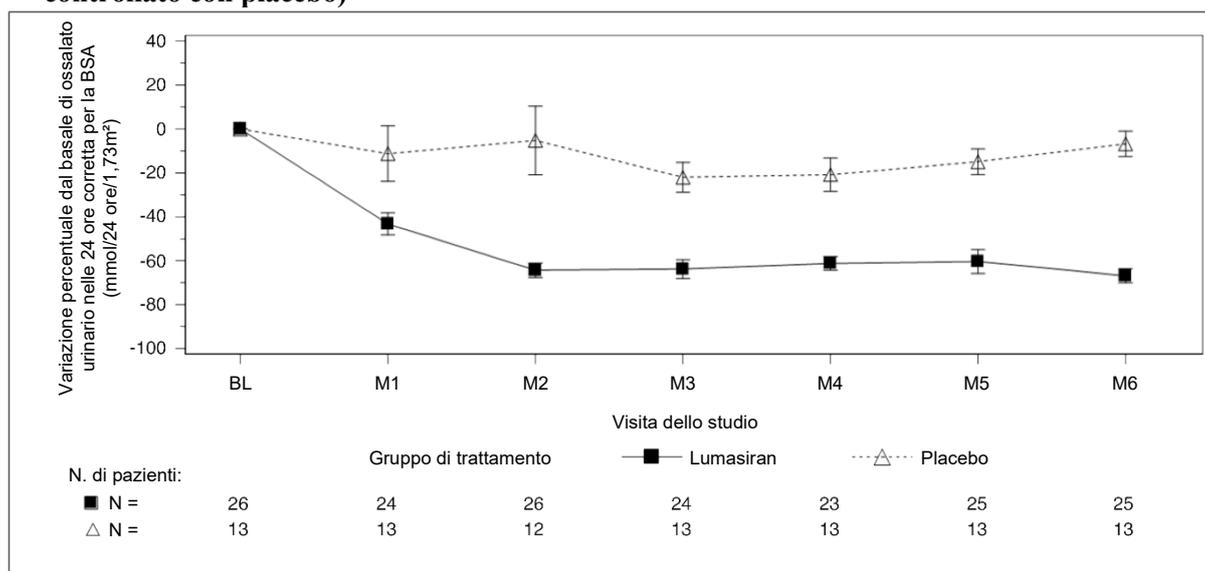
ILLUMINATE-A

Un totale di 39 pazienti con PH1 è stato randomizzato 2:1 a ricevere dosi sottocutanee di lumasiran o placebo durante il periodo di 6 mesi in doppio cieco, controllato con placebo. Sono stati arruolati pazienti di età pari e superiore a 6 anni con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m² e hanno ricevuto 3 dosi di carico di 3 mg/kg di lumasiran o placebo somministrati una volta al mese, seguite da dosi di mantenimento trimestrali di 3 mg/kg di lumasiran o placebo (vedere paragrafo 4.2). Dopo il periodo di trattamento in doppio cieco di 6 mesi, i pazienti, inclusi quelli originariamente assegnati al placebo, hanno iniziato un periodo di estensione con somministrazione di lumasiran fino a 54 mesi. L'esposizione complessiva a lumasiran è stata di 165,7 anni/paziente.

Durante il periodo di 6 mesi in doppio cieco controllato con placebo, 26 pazienti hanno ricevuto lumasiran e 13 hanno ricevuto il placebo. L'età mediana dei pazienti alla prima dose era di 14,9 anni (intervallo da 6,1 a 61,0 anni), il 66,7% era di sesso maschile e il 76,9% era caucasico. L'escrezione urinaria mediana di ossalato nelle 24 ore corretta per l'area della superficie corporea (BSA) al basale era di 1,72 mmol/24 ore/1,73 m², il rapporto mediano di ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo al basale era di 0,21 mmol/mmol e il livello plasmatico mediano di ossalato al basale era di 13,1 μ mol/L. Nel complesso, il 33,3% dei pazienti aveva una funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²), il 48,7% aveva una compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) e il 18% aveva una compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m²). Dei pazienti arruolati nello studio, l'84,6% ha riferito una storia di eventi di calcoli renali sintomatici e il 53,8% ha riferito una storia di nefrocalcinosi al basale. I bracci di trattamento erano bilanciati al basale in relazione ad età, livello di ossalato urinario ed eGFR.

L'endpoint primario era la riduzione percentuale rispetto al basale dell'escrezione urinaria di ossalato nelle 24 ore corretta per la BSA mediata rispetto ai mesi dal 3 al 6. Lumasiran è stato associato a una riduzione statisticamente significativa del 65,4% dei livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA, rispetto all'11,8% nel gruppo placebo, che rappresenta una differenza del 53,5% (IC 95%: 44,8, 62,3; $p < 0,0001$). Coerentemente con l'endpoint primario, al mese 6 è stata osservata una riduzione del 60,5% del rapporto di ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo nel braccio lumasiran rispetto ad un aumento dell'8,5% nel braccio placebo. Inoltre, i pazienti trattati con lumasiran hanno mostrato una riduzione rapida e prolungata dei livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA, come mostrato nella Figura 1.

Figura 1: ILLUMINATE-A: variazione percentuale dal basale dei livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA per mese (periodo di 6 mesi in doppio cieco, controllato con placebo)



Abbreviazioni: BL = basale; BSA = area della superficie corporea; M = mese; SEM = errore standard della media. I risultati sono riportati come (\pm SEM) media della variazione percentuale rispetto al basale.

Al mese 6, una percentuale più elevata di pazienti trattati con lumasiran ha raggiunto livelli normali o quasi normali di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA ($\leq 1,5 \times$ ULN) rispetto ai pazienti trattati con placebo, come mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3: ILLUMINATE-A: risultati all'endpoint secondario nel corso del periodo di 6 mesi in doppio cieco, controllato con placebo

Endpoint	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Differenza di trattamento (IC 95%)	p-value
Proporzione di pazienti con livelli di ossalato urinario nelle 24 ore pari o inferiori a ULN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Proporzione di pazienti con livelli di ossalato urinario nelle 24 ore pari o inferiori a $1,5 \times$ ULN [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Riduzione percentuale dei livelli plasmatici di ossalato dal basale ^{*p}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9; 50,1)	< 0,0001

Abbreviazioni: ULN = limite superiore di normalità; SEM = errore standard della media

I risultati si basano su analisi di cromatografia liquida associata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

* La stima basata sulla media dei minimi quadrati della riduzione percentuale ai mesi 3, 4, 5 e 6 utilizzando un modello misto per le misure ripetute.

† Media di LS (SEM).

‡ ULN = 0,514 mmol/24 ore/1,73 m² per livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA.

§ IC 95% sulla base dell'intervallo di confidenza esatto Clopper-Pearson.

¶ Calcolato usando il metodo Newcombe sulla base del punteggio Wilson.

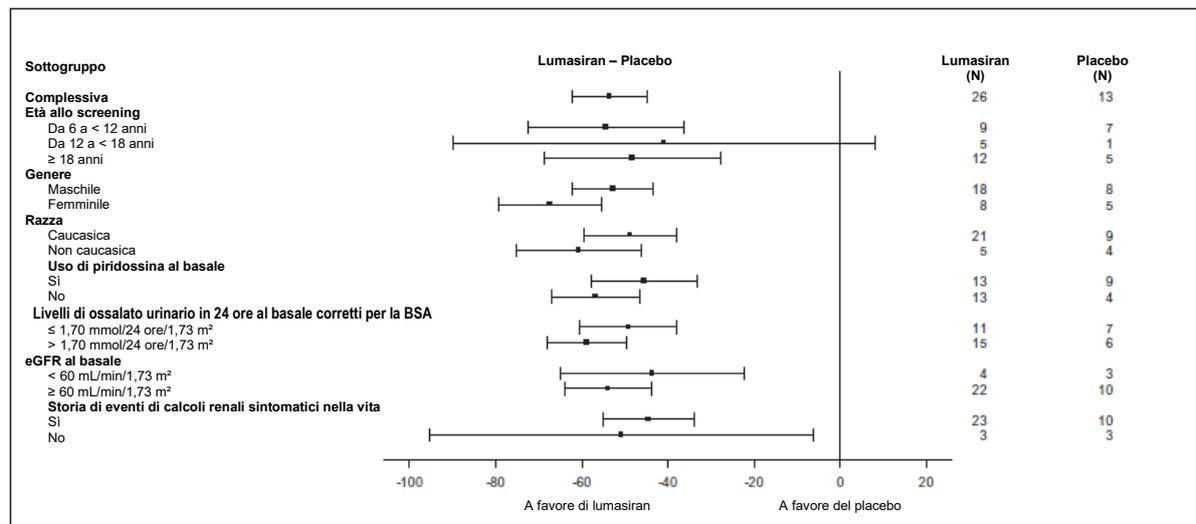
Il p-value è basato sul test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato in base ai valori di ossalato urinario in 24 ore corretto per la BSA ($\leq 1,70$ rispetto a $> 1,70$ mmol/24 ore/1,73 m²).

^p Analizzata in 23 pazienti trattati con lumasiran e 10 con placebo che al basale presentavano livelli che hanno permesso di ottenere una riduzione.

La riduzione dei livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA dal basale nei pazienti con PH1 trattati con lumasiran rispetto al placebo era simile in tutti i sottogruppi pre-specificati, inclusi

età, sesso, razza, compromissione renale, uso di pirodossina al basale (vitamina B₆) e storia di eventi di calcoli renali sintomatici (Figura 2).

Figura 2: ILLUMINATE-A: variazione percentuale dal basale dei livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA, analisi dei sottogruppi



I ridotti livelli di ossalato osservati nel periodo in doppio cieco sono stati mantenuti con la continuazione del trattamento con lumasiran fino a 60 mesi durante il periodo di estensione dello studio. L'eGFR, gli eventi di calcoli renali (segnalati in base agli eventi per anni/persona) e la nefrocalcinosi midollare sono stati valutati durante i periodi in doppio cieco di 6 mesi e di estensione fino a 60 mesi in totale.

Il valore di eGFR è rimasto stabile nei pazienti trattati con lumasiran. Il tasso di variazione annuale medio rispetto al basale, durante il trattamento con lumasiran fino a 60 mesi, è stato pari a -0,63 mL/min/1,73 m²/anno.

Nella Tabella 4 è riportata la percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nei pazienti randomizzati a lumasiran e placebo in ILLUMINATE-A.

Tabella 4: Percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nel gruppo lumasiran e placebo

Periodo	Lumasiran Percentuale (IC 95%)	Placebo Percentuale (IC 95%)
12 mesi prima del consenso	3,19 (2,57; 3,96)	0,54 (0,26; 1,13)
Periodo in doppio cieco di 6 mesi	1,09 (0,63; 1,88)	0,66 (0,25; 1,76)

Durante il trattamento in aperto esteso con lumasiran fino a 60 mesi, la percentuale di eventi di calcoli renali è stata pari a 0,49 per anno/persona e il 53,8% dei pazienti non ha manifestato eventi di calcoli renali.

Nella Tabella 5 sono riportati i risultati della nefrocalcinosi midollare, valutati mediante ecografia renale, dal mese 6 rispetto al basale.

Tabella 5: ILLUMINATE-A: pazienti con nefrocalcinosi midollare nel periodo di 6 mesi in doppio cieco, controllato con placebo rispetto al basale*

Valutazione	Trattamento (n)	Migliorament o	Nessun cambiamento	Peggiorament o
Mese 6	Lumasiran (n = 22)	3	19	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1

* Pazienti con ecografia renale al basale e relative valutazioni.

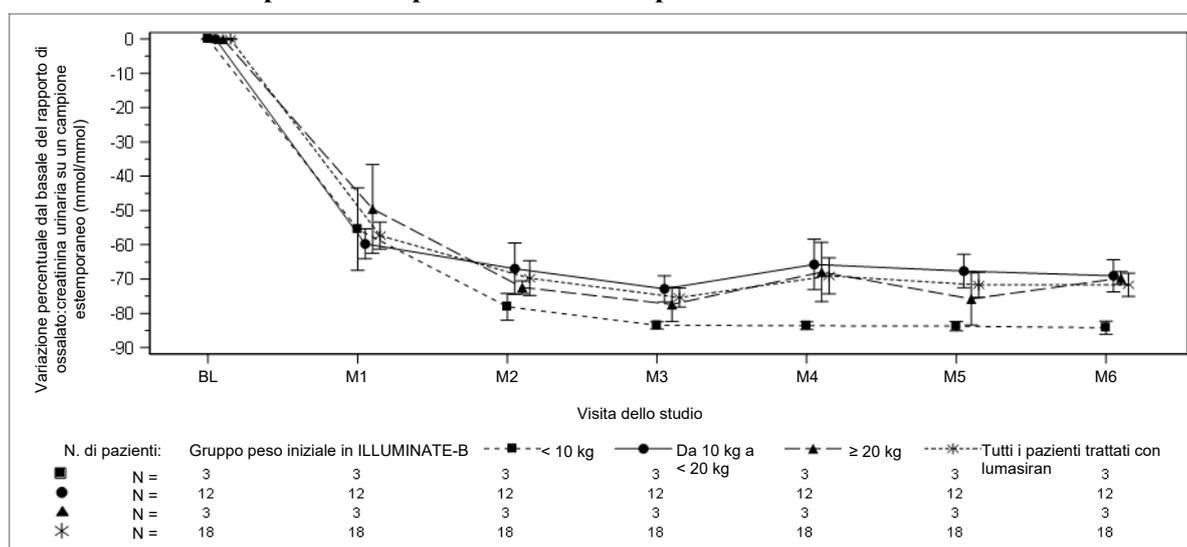
La valutazione della nefrocalcinosi midollare è stata eseguita solo in una parte della popolazione dello studio (17/26 pazienti del gruppo lumasiran/lumasiran e 6/13 pazienti del gruppo placebo/lumasiran sono stati valutati sia al basale sia al termine del periodo di estensione di 54 mesi). In questa sottopopolazione, è stata dimostrata una tendenza generale al miglioramento nel corso del tempo.

ILLUMINATE-B

Un totale di 18 pazienti è stato arruolato e trattato con lumasiran in uno studio multicentrico a braccio singolo in corso su pazienti con PH1 (ILLUMINATE-B). Lo studio ha arruolato pazienti di età inferiore a 6 anni, con eGFR > 45 mL/min/1,73 m² in pazienti di età pari o superiore a 12 mesi e creatinina sierica nella norma in pazienti di età inferiore a 12 mesi. Nell'analisi primaria a 6 mesi, alla prima dose, 3 pazienti pesavano meno di 10 kg, 12 avevano un peso compreso tra 10 kg e meno di 20 kg e 3 pesavano 20 kg o più. L'età mediana dei pazienti alla prima dose era di 51,4 mesi (intervallo da 4,0 a 74,0 mesi); il 55,6% era di sesso femminile e l'88,9% era caucasico. Il rapporto mediano di ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo al basale era di 0,47 mmol/mmol.

Al mese 6, i pazienti trattati con lumasiran hanno ottenuto una riduzione del 72,0% (IC 95%: 66,4; 77,5) del rapporto ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo dal basale (media calcolata dal mese 3 al 6), l'endpoint primario. Lumasiran è stato associato a riduzioni rapide e prolungate del rapporto di ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo (Figura 3), le quali sono risultate simili in tutte le fasce di peso. La riduzione percentuale dell'escrezione urinaria di ossalato è stata mantenuta con la continuazione del trattamento con lumasiran fino al mese 12 ed era coerente con i dati di ILLUMINATE-A.

Figura 3: ILLUMINATE-B: variazione percentuale del rapporto di ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo dal basale per mese



Al mese 6, nove pazienti su 18 hanno raggiunto la quasi normalizzazione ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), di cui 1 paziente ha raggiunto la completa normalizzazione ($\leq \text{ULN}$) del rapporto ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo. Al mese 12, dieci pazienti su 18 hanno raggiunto la quasi

normalizzazione ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), di cui 2 pazienti hanno raggiunto la completa normalizzazione ($\leq \text{ULN}$) del rapporto ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo.

Inoltre, dal basale al mese 6 (media calcolata dal mese 3 al mese 6) è stata osservata una riduzione media del 31,7% di ossalato plasmatico (IC 95%: 23,9; 39,5). La riduzione dei livelli di ossalato plasmatico osservata nel periodo dell'analisi primaria è stata mantenuta con la continuazione del trattamento con lumasiran. L'eGFR è rimasta stabile in tutti i pazienti con la prosecuzione del dosaggio.

La percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nei 12 mesi prima del consenso e durante il periodo dell'analisi primaria a 6 mesi è stata rispettivamente dello 0,24 (IC 95%: 0,09; 0,63) e dello 0,24 (IC 95%: 0,06; 0,96). La percentuale di eventi dal mese 6 al mese 12 è stata dello 0,12 (IC 95%: 0,02; 0,84).

Nella Tabella 6 sono riportati i risultati della nefrocalcinosi midollare, valutati mediante ecografia renale ai mesi 6 e 12 rispetto al basale.

Tabella 6: ILLUMINATE-B: pazienti con nefrocalcinosi midollare al mese 6 e al mese 12 rispetto al basale*

Valutazione	Miglioramento (n)	Nessun cambiamento	Peggioramento
Mese 6 (n = 18)	8	10	0
Mese 12 (n = 17)	11	6	0

* Pazienti con ecografia renale al basale e relative valutazioni.

ILLUMINATE-C

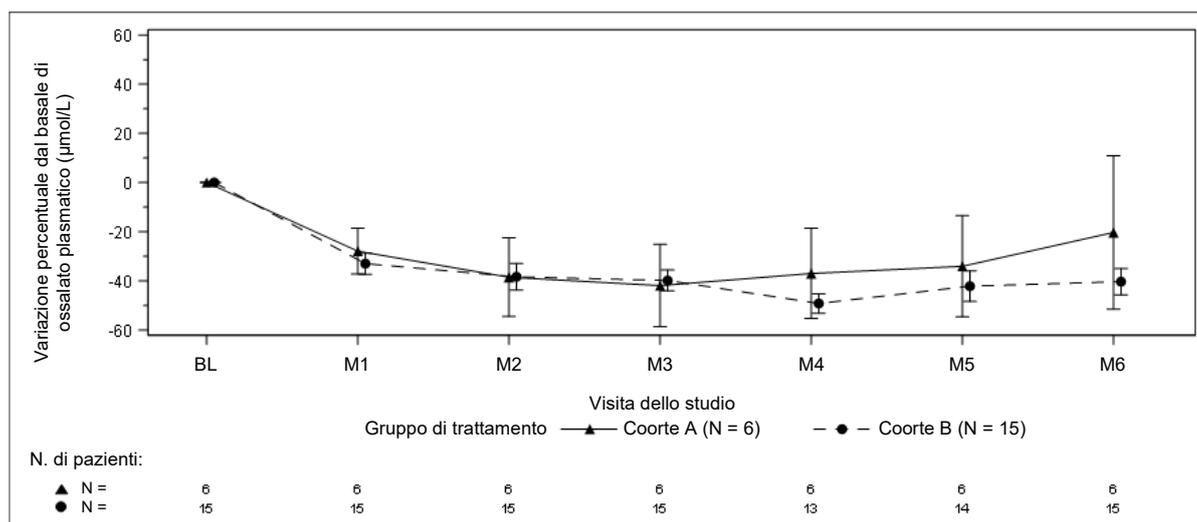
Un totale di 21 pazienti è stato arruolato e trattato con lumasiran in uno studio multicentrico a braccio singolo in corso su pazienti con PH1 e malattia renale in fase avanzata ($\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ in pazienti di età pari o superiore a 12 mesi e creatinina sierica elevata in pazienti di età inferiore a 12 mesi), inclusi pazienti in emodialisi. Lo studio ILLUMINATE-C include 2 coorti: la Coorte A consiste di 6 pazienti che non richiedevano dialisi al momento dell'arruolamento nello studio e la Coorte B consiste di 15 pazienti in regime di emodialisi stabile. I pazienti hanno ricevuto il regime di dosaggio raccomandato di lumasiran in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

L'età mediana dei pazienti alla prima dose era di 8,9 anni (intervallo da 0 a 59 anni), il 57,1% era di sesso maschile e il 76,2% era caucasico. Per i pazienti della Coorte A, il livello mediano di ossalato plasmatico era di 57,94 $\mu\text{mol/L}$. Per i pazienti della Coorte B, il livello mediano di ossalato plasmatico era di 103,65 $\mu\text{mol/L}$.

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale di ossalato plasmatico dal basale a 6 mesi (media dal mese 3 al mese 6) per la Coorte A (N = 6) e la variazione percentuale di ossalato plasmatico pre-dialisi dal basale al mese 6 (media dal mese 3 al mese 6) per la Coorte B (N = 15).

Durante il periodo dell'analisi primaria a 6 mesi, i pazienti di entrambe le coorti hanno manifestato una riduzione dell'ossalato plasmatico già al mese 1. La variazione percentuale dal basale al mese 6 (media dal mese 3 al mese 6) dei livelli di ossalato plasmatico per la Coorte A è stata una differenza della media dei minimi quadrati di -33,3% (IC 95%: -81,82; 15,16) e per la Coorte B la differenza della media dei minimi quadrati è stata di -42,4% (IC 95%: -50,71; -34,15).

Figura 4: ILLUMINATE-C: variazione percentuale dal basale di ossalato plasmatico ($\mu\text{mol/L}$) ad ogni visita durante il periodo dell'analisi primaria



I risultati sono rappresentati come media (\pm SEM) della variazione percentuale dal basale.

Abbreviazioni: BL = basale; M = mese; SEM = errore standard della media.

Per la Coorte A, il basale è definito come media di tutti i campioni di ossalato plasmatico raccolti prima della prima dose di lumasiran; per la Coorte B, il basale è definito come gli ultimi quattro campioni di ossalato plasmatico pre-dialisi raccolti prima della prima dose di lumasiran. Nella Coorte B sono stati utilizzati solo i campioni pre-dialisi.

Nella Coorte A l'eGFR media (DS) era di 19,85 mL/min/1,73 m² (9,6) al basale e di 16,43 mL/min/1,73 m² (9,8) al mese 6.

La percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati 12 mesi prima del consenso per la Coorte A e durante il periodo dell'analisi primaria a 6 mesi è stata rispettivamente di 3,20 (IC 95%: 1,96; 5,22) e dell'1,48 (IC 95%: 0,55; 3,92).

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Oxlumo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per iperossaluria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, lumasiran viene assorbito rapidamente con un tempo mediano (intervallo) al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di 4,0 (da 0,5 a 12,0) ore. Nei bambini e negli adulti con PH1 \geq 20 kg, la concentrazione plasmatica di picco di lumasiran (C_{max}) e l'area sotto la curva della concentrazione dal momento zero all'ultima concentrazione misurabile dopo la somministrazione ($\text{AUC}_{0\text{-ultima}}$) successiva alla dose raccomandata di lumasiran di 3 mg/kg erano pari rispettivamente a 529 (da 205 a 1.130) ng/mL e 7 400 (da 2 890 a 10 700) ng·ora/mL. Nei bambini di peso corporeo inferiore a 20 kg, C_{max} e $\text{AUC}_{0\text{-ultima}}$ di lumasiran dopo la dose raccomandata di lumasiran di 6 mg/kg erano pari a 912 (da 523 a 1 760) e 7 960 (da 5 920 a 13 300). Le concentrazioni di lumasiran erano misurabili fino a 24 – 48 ore dopo la dose.

Distribuzione

In campioni di plasma di adulti sani, il legame proteico di lumasiran è da moderato ad elevato (da 77 a 85%) a concentrazioni clinicamente rilevanti. Per un paziente adulto con PH1, la stima della popolazione per il volume centrale apparente di distribuzione ($V_{\text{d/F}}$) per lumasiran è 4,9 L. Lumasiran si distribuisce principalmente nel fegato dopo somministrazione sottocutanea.

Biotrasformazione

Lumasiran è metabolizzato da endo- ed esonucleasi in oligonucleotidi più corti. Studi *in vitro* indicano che lumasiran non viene metabolizzato dagli enzimi del CYP450.

Eliminazione

Lumasiran viene eliminato dal plasma principalmente mediante assorbimento epatico, con solo il 7 – 26% della dose somministrata recuperata come lumasiran nelle urine nei dati aggregati di soggetti adulti sani e pazienti con PH1 > 6 anni di età. L'emivita plasmatica terminale media (%CV) di lumasiran è pari a 5,2 (47,0%) ore. La stima della popolazione per la clearance plasmatica apparente era di 26,5 L/h per un adulto tipico di 70 kg. La clearance renale media di lumasiran era inferiore, compresa tra 2,0 e 3,4 L/h nei pazienti pediatrici e adulti con PH1.

Linearità/Non linearità

Lumasiran ha mostrato una farmacocinetica plasmatica da lineare a leggermente non lineare, indipendente dal tempo dopo la somministrazione sottocutanea di singole dosi comprese tra 0,3 e 6 mg/kg e di dosi multiple di 1 e 3 mg/kg una volta al mese o di 3 mg/kg trimestralmente. Non si è verificato alcun accumulo di lumasiran nel plasma dopo somministrazioni ripetute una volta al mese o ogni trimestre.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Le concentrazioni plasmatiche di lumasiran non riflettono l'entità o la durata dell'attività farmacodinamica di lumasiran. L'assorbimento rapido e mirato di lumasiran da parte del fegato comporta una rapida diminuzione delle concentrazioni plasmatiche. Nel fegato, lumasiran mostra un'emivita lunga, che consente il mantenimento dell'effetto farmacodinamico durante l'intervallo di somministrazione mensile o trimestrale.

Interazioni

Studi *in vitro* indicano che lumasiran non è un substrato o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP). Non si prevede che lumasiran inibisca o induca gli enzimi CYP o che moduli le attività dei trasportatori del farmaco.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi in pazienti di età ≥ 65 anni. L'età non era una covariata significativa nell'analisi farmacocinetica di lumasiran.

Genere e razza

Negli studi clinici non si è osservata alcuna differenza nell'esposizione plasmatica o nella farmacodinamica di lumasiran in base al sesso o alla razza.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2). I dati limitati di farmacocinetica nei pazienti con aumenti lievi e transitori della bilirubina totale (bilirubina totale da $> 1,0$ a $1,5 \times$ ULN) hanno mostrato un'esposizione plasmatica di lumasiran paragonabile e una farmacodinamica simile a quella dei pazienti con funzione epatica normale. La letteratura pubblicata mostra una minore espressione dei recettori delle asialoglicoproteine nel fegato, ovvero i recettori responsabili dell'assorbimento di lumasiran, nei pazienti con compromissione epatica. Dati

non clinici suggeriscono che ciò potrebbe non influenzare l'assorbimento epatico o la farmacodinamica a dosi terapeutiche. La rilevanza clinica di questi dati non è nota.

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) hanno mostrato un'esposizione plasmatica di lumasiran paragonabile a quella dei pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²). In pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m²), la C_{max} è risultata simile a quella dei pazienti con funzionalità renale normale; l'AUC era più alta del 25% sulla base di dati limitati. In pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a < 30 mL/min/1,73 m²), ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) o che sono in dialisi (vedere paragrafo 4.2), all'interno della stessa categoria di peso corporeo, è stato osservato un aumento transitorio della C_{max} da 1,8 a 3,6 volte e dell'AUC_{0-last} da 1,6 a 3,1 volte maggiore (vedere paragrafo 5.2). Questi aumenti sono stati transitori poiché le concentrazioni plasmatiche diminuiscono al di sotto del livello di rilevamento entro 24–48 ore, in modo simile ai pazienti senza compromissione renale (vedere paragrafo 5.2 Relazione(i) farmacocinetica/farmacodinamica). La farmacodinamica nei pazienti con compromissione renale (eGFR < 90 mL/min/1,73 m²), inclusi i pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) o in dialisi, era simile a quella dei pazienti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati nei bambini di età inferiore a 1 anno sono limitati. Nei bambini di peso corporeo < 20 kg, la C_{max} di lumasiran era 2 volte superiore a causa di una dose nominalmente più elevata di 6 mg/kg e di una velocità di assorbimento maggiore. La farmacodinamica di lumasiran era comparabile nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 4 mesi e 17 anni) e negli adulti, nonostante le concentrazioni plasmatiche transitoriamente più elevate nei bambini di peso corporeo < 20 kg, a causa di una distribuzione rapida e predominante di lumasiran nel fegato.

Peso corporeo

I regimi di dosaggio raccomandati hanno prodotto un aumento della C_{max} fino a 2 volte nei bambini di peso corporeo < 20 kg, mentre l'AUC è risultata simile in tutti i pesi corporei studiati (da 6,2 a 110 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e cancerogenicità.

Nei ratti, ma non nelle scimmie, sono state osservate variazioni microscopiche nel fegato (ad es. vacuolazione epatocellulare, mitosi e cariomegalia), accompagnate da una diminuzione dei livelli di fibrinogeno plasmatico e da altre variazioni di laboratorio. La ragione dell'apparente specificità dei roditori non è compresa e la rilevanza per l'uomo non è chiara.

Lumasiran non ha mostrato alcun effetto avverso sulla fertilità maschile e femminile e sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti. Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, sono state osservate anomalie scheletriche, ma a livelli di esposizione superiori di diverse volte quella terapeutica nell'uomo. I NOAEL erano circa da 20 a 70 volte superiori (in base alle esposizioni mensili).

Uno studio di tossicità per la determinazione degli intervalli di dose nei ratti neonati non ha mostrato una maggiore sensibilità del ratto in via di sviluppo alla tossicologia o alla farmacologia di lumasiran a esposizioni 2 volte superiori rispetto alle esposizioni terapeutiche nell'uomo (sulla base di esposizioni mensili).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio (regolazione del pH)
Acido fosforico (regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta aperto il flaconcino, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro con tappo in gomma rivestito con fluoropolimero e sigillo in alluminio con disco flip-off. Ciascun flaconcino contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è pronto per l'uso ed esclusivamente monouso.

Esclusivamente per uso sottocutaneo

- Prima della somministrazione, deve essere preparato il materiale non incluso nella confezione necessario per la somministrazione, ovvero una siringa sterile (da 0,3 mL, 1 mL o 3 mL), un ago di calibro 18 gauge (G) e un ago da 25 G a 31 G.
- Il volume richiesto di Oxlumo deve essere calcolato in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).
- Per prelevare Oxlumo dal flaconcino, deve essere utilizzato un ago di calibro 18 G. Il flaconcino deve essere tenuto in posizione verticale o inclinato lievemente e l'estremità piatta dell'ago deve essere rivolta verso il basso.
- Per i volumi inferiori a 0,3 mL, si raccomanda l'utilizzo di una siringa sterile da 0,3 mL.
- Il medicinale deve essere somministrato con un ago sterile di calibro da 25 a 31 G e una lunghezza di 13 mm o 16 mm per l'iniezione sottocutanea.
- Nota: questo medicinale non deve essere spinto nell'ago da 25 G a 31 G.
- Siringhe, aghi di trasferimento e aghi per iniezione devono essere utilizzati una sola volta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1496/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile
lumasiran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene lumasiran sodico equivalente a 189 mg di lumasiran.

Ogni flaconcino contiene 94,5 mg di lumasiran in 0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Idrossido di sodio
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
94,5 mg/0,5 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1496/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Oxlumo

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile
lumasiran

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

94,5 mg/0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile lumasiran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Oxlumo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Oxlumo
3. Come viene somministrato Oxlumo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Oxlumo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Oxlumo e a cosa serve

Cos'è Oxlumo

Oxlumo contiene il principio attivo lumasiran.

A cosa serve Oxlumo

Oxlumo è usato per trattare l'iperossaluria primaria di tipo 1 (PH1) negli adulti e nei bambini di tutte le età.

Cos'è la PH1

PH1 è una malattia rara in cui il fegato produce una quantità eccessiva di una sostanza chiamata ossalato. I reni rimuovono l'ossalato dal corpo attraverso le urine. Nelle persone con PH1, l'ossalato in eccesso può accumularsi nei reni e causare calcoli renali, impedendo ai reni di funzionare correttamente. Inoltre, un accumulo di ossalato può danneggiare altre parti del corpo come occhi, cuore, pelle e ossa. Questa condizione è nota come ossalosi.

Come funziona Oxlumo

Lumasiran, il principio attivo di Oxlumo, riduce la quantità di un enzima chiamato glicolato ossidasi prodotto dal fegato. Il glicolato ossidasi è uno degli enzimi coinvolti nella produzione di ossalato. Riducendo la quantità dell'enzima, il fegato produce una minore quantità di ossalato e anche i livelli di ossalato nelle urine e nel sangue diminuiscono. Questo meccanismo può aiutare a ridurre gli effetti della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Oxlumo

Non deve ricevere Oxlumo

- se è gravemente allergico a lumasiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Se ha una compromissione renale severa, il medico potrebbe monitorarla per escludere la presenza di segni di acidosi metabolica (accumulo di acido nel corpo).

Altri medicinali e Oxlumo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di assumere questo medicinale. Il medico deciderà se lei debba assumere Oxlumo dopo aver considerato i benefici per la salute attesi per lei, nonché i rischi per il bambino.

Allattamento

Questo medicinale può passare nel latte materno e potrebbe avere effetti sul bambino. Se sta allattando chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Oxlumo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Oxlumo

Quanto Oxlumo viene somministrato

Il medico determinerà la quantità di medicinale da somministrarle. La dose dipenderà dal peso corporeo. Il medico aggiusterà la dose adattandola alle variazioni di peso.

Riceverà le prime dosi (dosi di carico) una volta al mese per 3 dosi. Successivamente inizierà il dosaggio di mantenimento a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico.

Peso corporeo inferiore a 10 kg

- Dosi di carico: 6 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta al mese per 3 dosi.
- Dosaggio di mantenimento: 3 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta al mese a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico.

Peso corporeo tra 10 kg e meno di 20 kg

- Dosi di carico: 6 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta al mese per 3 dosi.
- Dosaggio di mantenimento: 6 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta ogni 3 mesi a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico.

Peso corporeo dai 20 kg in su

- Dosi di carico: 3 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta al mese per 3 dosi.
- Dosaggio di mantenimento: 3 mg per ogni kg di peso, somministrati una volta ogni 3 mesi a partire da un mese dopo l'ultima dose di carico.

Come viene somministrato Oxlumo

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere.

- È somministrato come iniezione sotto pelle (sottocutanea) nell'area dello stomaco (addome) o, in alcuni casi, nella parte superiore del braccio o nella coscia. Ogni iniezione verrà praticata in un punto diverso.
- A seconda della dose, potrebbe essere necessaria più di una iniezione sottocutanea.
- Il medico o l'infermiere non eseguirà l'iniezione in aree della pelle cicatrizzate, arrossate, infiammate o gonfie.

Se le viene somministrato più Oxlumo del dovuto

Nell'improbabile caso in cui il medico o l'infermiere le somministri una quantità superiore al dovuto (sovradosaggio), sarà sottoposto a un controllo per verificare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Se salta una dose di Oxlumo

Se salta una dose di Oxlumo, si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile per concordare la somministrazione della dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante l'assunzione di Oxlumo.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- Rossore, dolore, prurito, gonfiore, fastidio, alterazioni del colore, massa, indurimento, eruzione cutanea, lividi o esfoliazione in sede di iniezione (reazione in sede di iniezione).
- Dolore o fastidio all'addome (dolore addominale).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Un tipo di reazione allergica (ipersensibilità), con sintomi come eruzione cutanea, irritazione alla gola e lacrimazione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Oxlumo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Una volta che il flaconcino è aperto, deve essere utilizzato immediatamente.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Oxlumo

- Il principio attivo è lumasiran.
- Ogni flaconcino contiene lumasiran sodico equivalente a 94,5 mg di lumasiran.
- Gli altri componenti sono acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio e acido fosforico (vedere "Oxlumo contiene sodio" nel paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Oxlumo e contenuto della confezione

Questo medicinale è una soluzione trasparente, da incolore a gialla, per iniezioni sottocutanee.

Ogni confezione contiene un flaconcino monouso contenente 0,5 mL di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.hungary@medisonpharma.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

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +31 20 369 7861
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: +31 20 369 7861

medinfo.latvia@medisonpharma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

- Preparare il materiale non incluso nella confezione necessario per la somministrazione, ovvero una siringa sterile (da 0,3 mL, 1 mL o 3 mL), un ago di calibro 18 gauge (G) e un ago da 25 G a 31 G.
- Calcolare il volume richiesto di Oxlumo in base al dosaggio raccomandato in relazione al peso corporeo. Se la dose è superiore a 0,5 mL, sarà necessario utilizzare più di un flaconcino. Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL. Se sono necessari più di 1,5 mL, potrebbe essere necessario somministrare più di un'iniezione sottocutanea.
- Per prelevare Oxlumo, tenere il flaconcino in posizione verticale o inclinato lievemente e accertarsi che l'estremità piatta dell'ago sia rivolta verso il basso.
- Puntare l'ago e la siringa verso l'alto e picchiettare la siringa per far risalire eventuali bolle. A questo punto, spingere delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle dalla siringa. Verificare che la siringa contenga la quantità corretta di medicinale.
- Somministrare il medicinale con un ago sterile di calibro da 25 a 31 G e una lunghezza di 13 mm o 16 mm per iniezione sottocutanea. Per i volumi inferiori a 0,3 mL, si raccomanda l'utilizzo di una siringa sterile da 0,3 mL.
- Nota: non spingere il medicinale nell'ago da 25 G a da 31 G. Quando si utilizza una siringa da 0,3 mL (da insulina), non forzare l'espulsione delle bolle dalla siringa.
- L'iniezione può avvenire nell'addome, nella parte superiore delle braccia o nelle cosce. Alternare le sedi di iniezione. Non somministrare il medicinale nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.
- Nota: quando si esegue un'iniezione sottocutanea nell'addome, evitare un'area di 2,0 cm di diametro attorno all'ombelico.
- Pulire l'area destinata all'iniezione con un tampone imbevuto di alcol e attendere che sia completamente asciutta.
- Fare attenzione a utilizzare una tecnica di iniezione corretta. Non iniettare in vena o nel muscolo.
- Inserire l'ago ad angolo retto (90 gradi) per erogare la soluzione appena sotto la cute. In pazienti con scarso tessuto sottocutaneo, inserire l'ago formando un angolo di 45 gradi.
- Non premere lo stantuffo mentre si fora la cute. Una volta inserito l'ago nella cute, rilasciare la cute pizzicata e somministrare la dose in modo lento e costante. Una volta somministrato questo medicinale, attendere almeno 5 secondi prima di estrarre l'ago dalla cute. Premere lievemente la garza o il batuffolo di cotone sulla sede di iniezione se necessario. Non rimettere il copriago.
- Nota: non aspirare dopo l'inserimento dell'ago per evitare danno tissutale, ematoma e formazione di lividi.
- Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Oxlumo, le sedi di iniezione devono essere a una distanza di almeno 2 cm una dall'altra.

- Utilizzare il flaconcino una sola volta. Una volta somministrata la dose, smaltire l'eventuale medicinale inutilizzato nel flaconcino secondo le normative locali.
- Utilizzare le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per l'iniezione una sola volta. Smaltire le siringhe e gli aghi utilizzati secondo le normative locali.