

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

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

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

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

Pacientes en hemodiálisis

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

Dosis omitida

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (TFGe <90 ml/min/1,73 m²), incluida enfermedad renal terminal (ERT), o pacientes en diálisis. Se dispone de datos limitados en los pacientes con ERT o en diálisis, y se debe tratar con precaución a estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Solo para administración subcutánea.

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

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

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

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

La administración de Oxlumio la debe realizar un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal grave o en fase terminal

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

Insuficiencia hepática moderada o grave

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

Excipiente (contenido de sodio)

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Uso concomitante con piridoxina

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue reacción en el lugar de la inyección (35 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presenta una tabla de las reacciones adversas asociadas a lumasiran obtenidas de estudios clínicos. Las reacciones adversas se codifican con los términos preferentes (TP) según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se presentan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^a	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección ^b	Muy frecuentes

a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestia abdominal y sensibilidad abdominal.

b Incluye reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, cardenales en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección y exfoliación en el lugar de la inyección.

Descripción de reacciones adversas determinadas

Reacciones en el lugar de inyección

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

Dolor abdominal

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

Inmunogenicidad

En pacientes con PH1 y voluntarios sanos que recibieron Oxlumo en estudios clínicos, 7 de 120 (5,8 %) individuos dieron positivo en anticuerpos antifármaco (ADA). Los títulos de ADA fueron bajos y por lo general transitorios, sin ningún impacto en la eficacia, seguridad, perfiles farmacocinéticos o farmacodinámicos del medicamento.

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Lumasiran es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, que reduce los niveles de la enzima glicolato oxidasa (GO) al dirigirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen hidroxilato oxidasa 1 (*HAOI*) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima GO reduce la cantidad de glioxilato disponible, que es un sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con PH1. Dado que la enzima GO está por encima (*upstream*) de la alanina deficiente: glioxilato aminotransferasa (AGT) causante de la PH1, el mecanismo de acción de lumasiran es independiente de la mutación del gen *AGXT* subyacente.

Eficacia clínica

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

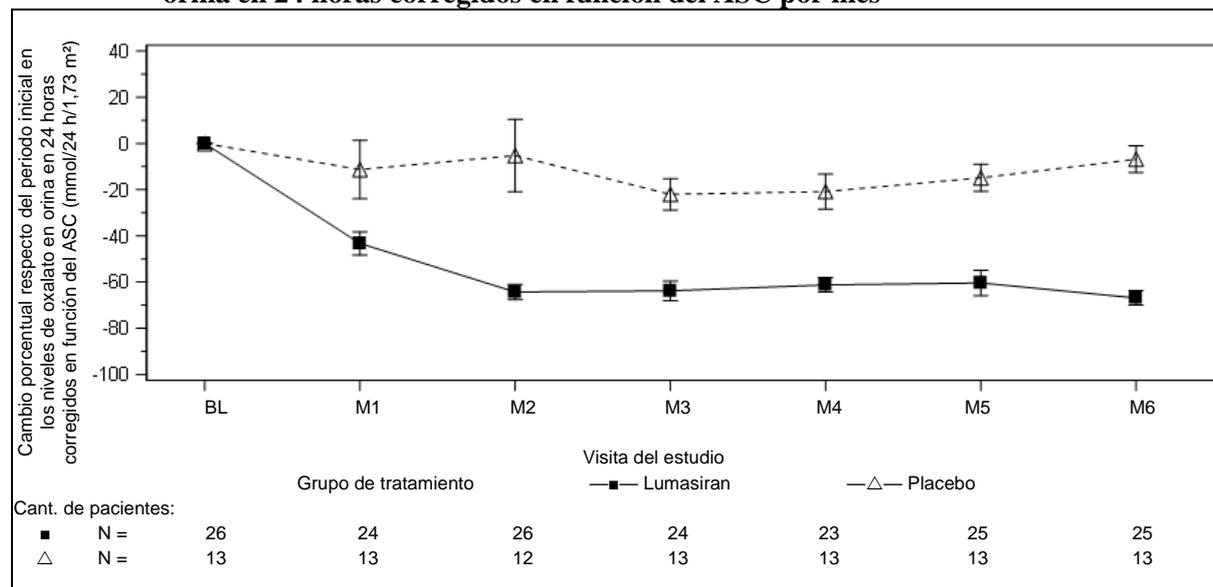
ILLUMINATE-A

Se aleatorizó a un total de 39 pacientes con PH1 en una proporción 2:1 para recibir dosis subcutáneas de lumasiran o placebo durante un periodo de 6 meses doble ciego y controlado con placebo. Se incluyó a pacientes de 6 años o más con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m² y se les administraron 3 dosis de carga de 3 mg/kg de lumasiran o placebo una vez al mes, seguidas de dosis de mantenimiento trimestrales de 3 mg/kg de lumasiran o placebo (ver sección 4.2). Después del periodo de tratamiento doble ciego de 6 meses, los pacientes, incluidos los que fueron originalmente asignados al placebo, ingresaron en un periodo de extensión de la administración de lumasiran.

Durante el periodo doble ciego y controlado con placebo de 6 meses, 26 pacientes recibieron lumasiran y 13 recibieron placebo. La mediana de edad de los pacientes con la primera dosis fue de 14,9 años (rango de 6,1 a 61,0 años); el 66,7 % eran varones y el 76,9 % era de raza blanca. La mediana de la excreción de oxalato en orina de 24 horas corregida en función del área de superficie corporal (ASC) en el periodo inicial fue de 1,72 mmol/24 h/1,73 m², la mediana del cociente oxalato: creatinina en orina puntual al inicio fue de 0,21 mmol/mmol y la mediana del nivel de oxalato en plasma al inicio fue de 13,1 μ mol/l. En general, el 33,3 % de los pacientes tenía una función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), el 48,7 % sufría insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y el 18 % presentaba insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). De los pacientes incluidos en el estudio, el 84,6 % notificó antecedentes de eventos de cálculos renales sintomáticos y 53,8 % notificó antecedentes de nefrocalcinosis al inicio del estudio. Los grupos de tratamiento se equilibraron al inicio del estudio con respecto a la edad, el nivel de oxalato en orina y la TFGe.

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

Figura 1: ILLUMINATE-A: Cambio porcentual desde el inicio en los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC por mes



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

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

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

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

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

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

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

† Media de mínimos cuadrados (EEM).

‡ LSN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m² para los niveles de oxalatos en orina en 24 horas corregidos en función del ASC.

§ IC del 95 % basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper Pearson.

¶ Calculado mediante el Método Newcombe basado en el Puntaje de Wilson.

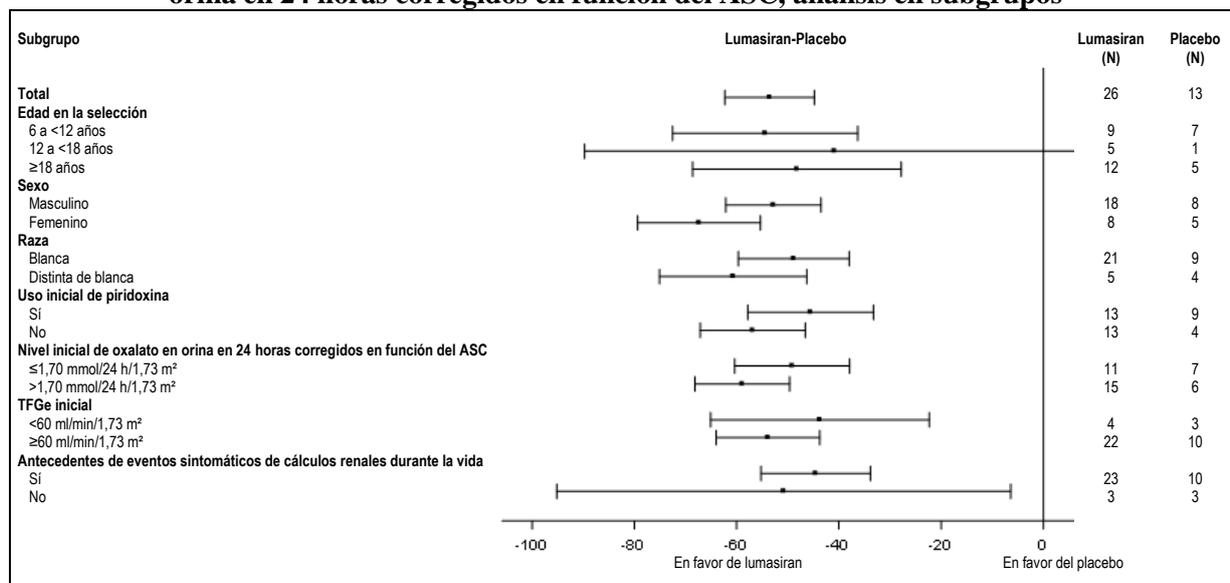
El valor p está basado en la prueba Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según los niveles de oxalato en orina en 24 horas corregidos en función del ASC ($\leq 1,70$ frente a $>1,70$ mmol/24 h/1,73 m²).

p Analizado en 23 pacientes tratados con lumasiran y 10 pacientes tratados con placebo que tuvieron niveles iniciales que permitieron la reducción.

La reducción en los niveles de oxalato en orina en 24 horas, corregidos en función del ASC respecto del periodo inicial en pacientes con PH1 que recibieron lumasiran, en comparación con los que

recibieron el placebo, fue similar entre todos los subgrupos prespecificados, incluida la edad, el sexo, la raza, el deterioro renal, el consumo inicial de piridoxina (vitamina B₆), y los antecedentes de eventos sintomáticos de cálculos renales (Figura 2).

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



La reducción en los niveles de oxalato observada en el periodo doble ciego se mantuvo durante 24 meses con el tratamiento continuado de lumasiran en el periodo de extensión del estudio. La TFGe y los acontecimientos de cálculos renales (notificados por acontecimientos por años-persona) se evaluaron a través de los periodos doble ciego y de extensión de 6 meses durante un total de 24 meses. La TFGe se mantuvo estable en los pacientes que recibieron lumasiran.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en pacientes tratados con lumasiran en ILLUMINATE-A se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificados en el grupo con lumasiran

Tratamiento	Periodo de tiempo	Tasa (IC del 95 %)
Sin tratamiento	12 meses antes del consentimiento	3,19 (2,57; 3,96)
Lumasiran	Periodo de 6 meses doble ciego	1,09 (0,63; 1,88)
	Del mes 6 al mes 12	0,87 (0,47; 1,62)
	Del mes 12 al mes 18	0,56 (0,25; 1,24)
	Del mes 18 al mes 24	0,63 (0,30; 1,33)

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en pacientes tratados con placebo en ILLUMINATE-A se presenta en la Tabla 5. Los pacientes del grupo con placebo fueron aleatorizados inicialmente para recibir placebo en el periodo de 6 meses doble ciego y posteriormente fueron tratados con lumasiran en los periodos de extensión: del mes 6 al mes 12, del mes 12 al mes 18 y del mes 18 al mes 24.

Tabla 5: Tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificados en el grupo con placebo

Tratamiento	Periodo de tiempo	Tasa (IC del 95 %)
Sin tratamiento	12 meses antes del consentimiento	0,54 (0,26; 1,13)
Placebo	Periodo de 6 meses doble ciego	0,66 (0,25; 1,76)
Lumasiran	Del mes 6 al mes 12	0,16 (0,02; 1,17)
	Del mes 12 al mes 18	0,67 (0,25; 1,78)
	Del mes 18 al mes 24	0,00 (0,00; 0,62)

Los resultados de la nefrocalcinosis medular, evaluada mediante ecografía renal, en el mes 6 y en el mes 12 en relación con el inicio se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: ILLUMINATE-A: Pacientes con nefrocalcinosis medular en el mes 6 y el mes 12 en relación con el inicio*

Punto temporal	Tratamiento (n)	Mejora	Sin cambios	Empeoramiento
Mes 6	Lumasiran (n = 23)	3	20	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1
Mes 12	Lumasiran (n = 18)	11	4	3
	Placebo/Lumasiran** (n = 11)	1	9	1

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

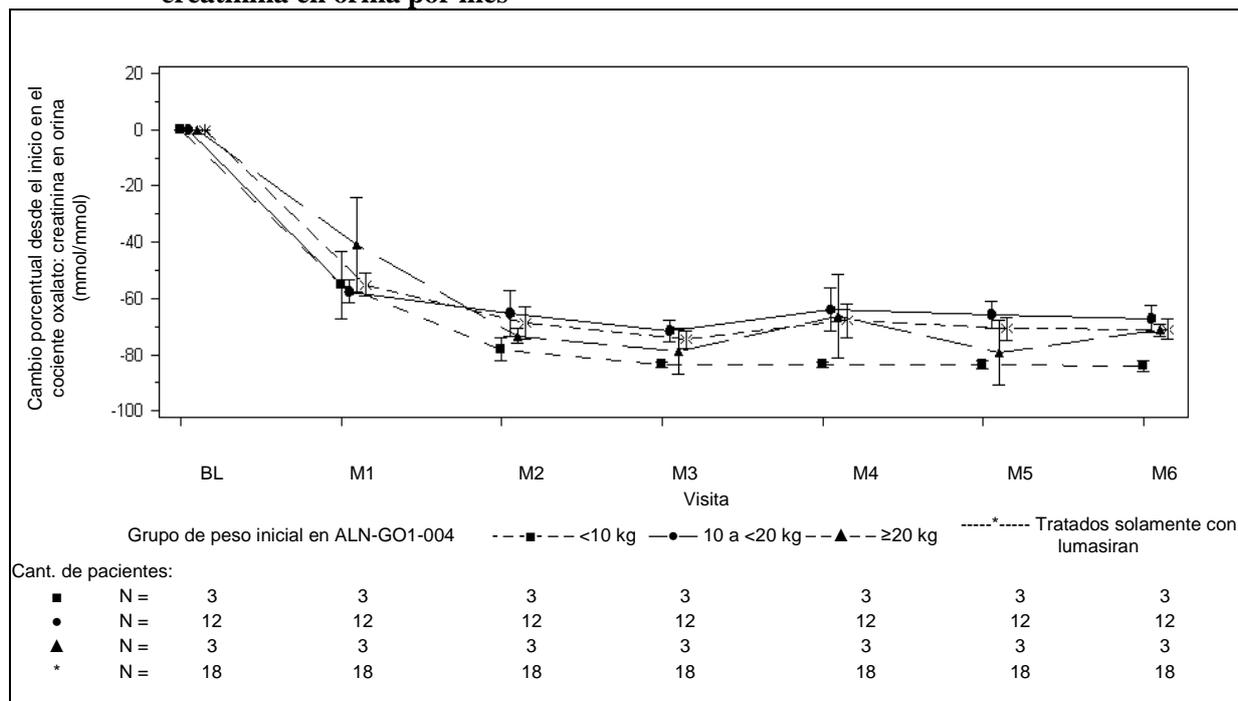
** Los pacientes recibieron placebo durante 6 meses seguido de tratamiento con lumasiran durante 6 meses.

ILLUMINATE-B

Se incluyó a un total de 18 pacientes y se les administró lumasiran en un estudio multicéntrico de un solo brazo en pacientes con PH1 (ILLUMINATE-B). En el estudio se incluyó a pacientes de menos de 6 años de edad con una TFGe >45 ml/min/1,73 m² en el caso de los pacientes de 12 meses de edad o más y con niveles normales de creatinina en el caso de los pacientes menores de 12 meses. En el análisis primario a los 6 meses, 3 pacientes pesaban menos de 10 kg, 12 pesaban entre 10 kg y menos de 20 kg y 3 pesaban 20 kg y más. La edad mediana de los pacientes durante la administración de la primera dosis fue de 51,4 meses (rango de 4,0 a 74,0 meses); el 55,6 % era de sexo femenino y el 88,9 % era de raza blanca. La mediana del cociente oxalato: creatinina en orina en el periodo inicial fue de 0,47 mmol/mmol.

En el mes 6, los pacientes que se trataron con lumasiran alcanzaron una reducción de 72,0 % (IC del 95 %: 66,4; 77,5) en el cociente oxalato: creatinina en orina (como promedio del mes 3 al mes 6), la variable primaria de eficacia. Lumasiran se asoció con reducciones rápidas y sostenidas en el cociente oxalato: creatinina en orina (Figura 3), que fueron similares entre los distintos estratos de pesos. La reducción porcentual en la excreción de oxalato en orina se mantuvo con el tratamiento continuado de lumasiran hasta el mes 12 y fue coherente con los datos de ILLUMINATE-A.

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



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

Además, desde el periodo inicial hasta el mes 6 (promedio del mes 3 hasta el mes 6), se observó una reducción media del oxalato en plasma del 31,7 % (IC del 95 %: 23,9; 39,5). La reducción de los niveles de oxalato en plasma observada en el periodo de análisis primario se mantuvo con el tratamiento continuado de lumasiran. La TFGe se mantuvo estable en todos los pacientes con la administración continuada.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en el periodo de los 12 meses anteriores al consentimiento y durante el periodo de análisis primario a los 6 meses fue de 0,24 (IC del 95 %: 0,09; 0,63) y 0,24 (IC del 95 %: 0,06; 0,96), respectivamente. La tasa de acontecimientos del mes 6 al mes 12 fue de 0,12 (IC del 95 %: 0,02; 0,84).

Los resultados de nefrocalcinosis medular, evaluada mediante ecografía renal, en el mes 6 y en el mes 12 en relación con el inicio se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: ILLUMINATE-B: Pacientes con nefrocalcinosis medular en el mes 6 y el mes 12 en relación con el inicio*

Punto temporal	Mejora (n)	Sin cambios	Empeoramiento
Mes 6 (n = 18)	8	10	0
Mes 12 (n = 17)	11	6	0

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

ILLUMINATE-C

Se incluyó a un total de 21 pacientes que fueron tratados con lumasiran en un estudio multicéntrico en curso de un solo brazo en pacientes con PH1 y enfermedad renal avanzada (TFGe ≤ 45 ml/min/1,73 m² en el caso de los pacientes de 12 meses de edad o más y con niveles elevados de creatinina sérica en el caso de los pacientes menores de 12 meses), incluidos pacientes en hemodiálisis. ILLUMINATE-C

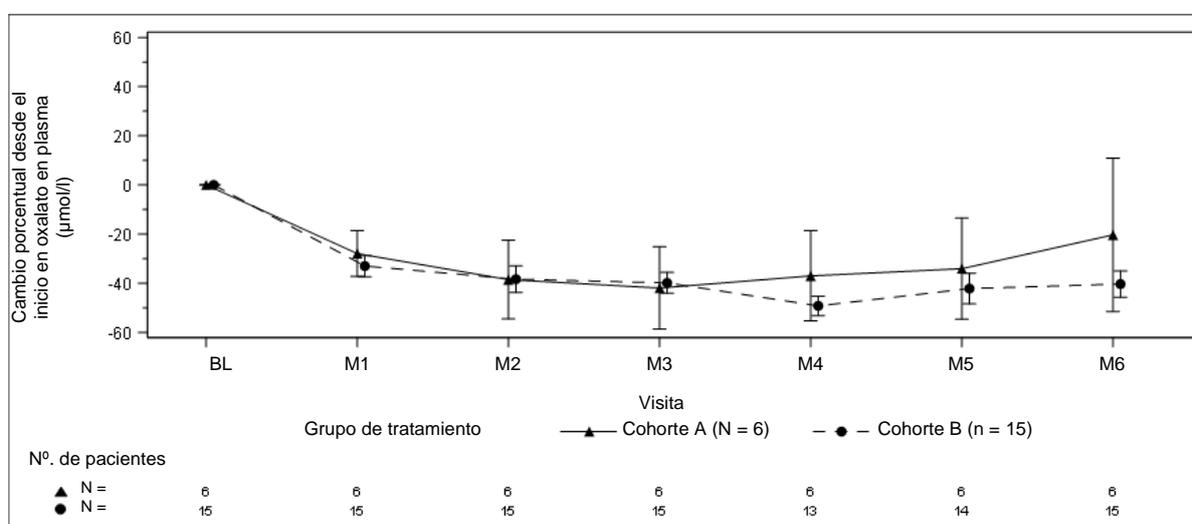
incluye 2 cohortes: la cohorte A consta de 6 pacientes que no requerían diálisis en el momento de la inclusión en el estudio, y la cohorte B consta de 15 pacientes que estaban en una pauta estable de hemodiálisis. Los pacientes recibieron la pauta posológica recomendada de lumasiran basada en el peso corporal (ver sección 4.2).

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

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

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

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



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

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

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

En la cohorte A, la media (DE) de la TFGe fue de 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² al inicio del estudio y de 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² en el mes 6.

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Oxlumio en uno o más subgrupos de la población pediátrica

con hiperoxaluria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración subcutánea, lumasiran se absorbe rápidamente con un tiempo de mediana (rango) para alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de 4,0 (0,5 a 12,0) horas. En niños y adultos con PH1 y con peso ≥ 20 kg, la concentración plasmática máxima de lumasiran ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración desde el tiempo cero hasta la última concentración medible después de la dosificación ($AUC_{0-últ.}$) tras la dosis recomendada de lumasiran de 3 mg/kg fueron de 529 (205 a 1130) ng/ml y 7400 (2890 a 10 700) ng h/ml, respectivamente. En niños con pesos inferiores a 20 kg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-últ.}$ de lumasiran tras la dosis recomendada de lumasiran de 6 mg/kg fueron de 912 (523 a 1760) y 7960 (5920 a 13 300). Las concentraciones de lumasiran fueron medibles hasta entre 24 y 48 horas después de la dosis.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Lumasiran se elimina del plasma principalmente mediante recaptación hepática, y solo del 7 % al 26 % de la dosis administrada se recupera en la orina como lumasiran, según los datos combinados obtenidos de sujetos adultos sanos y pacientes con PH1 >6 años. La media (% de CV) de semivida plasmática terminal de lumasiran es 5,2 (47,0 %) horas. El cálculo poblacional para el aclaramiento plasmático aparente fue de 26,5 l/h para un paciente adulto tipo de 70 kg. El aclaramiento renal medio de lumasiran fue menor y osciló entre 2,0 y 3,4 l/h en pacientes pediátricos y adultos con PH1.

Linealidad/No linealidad

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

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

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

Interacciones

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios en pacientes ≥ 65 años. La edad no fue una covariable significativa en la farmacocinética de lumasiran.

Sexo y raza

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

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática deterioro hepático (ver sección 4.2). Los datos farmacocinéticos limitados en pacientes con aumentos leves y transitorios en la bilirrubina total (bilirrubina total $>1,0$ a $1,5 \times$ LSN) mostraron una exposición plasmática comparable de lumasiran y una farmacodinámica similar a la de los pacientes con una función hepática normal. La bibliografía publicada muestra una expresión menor de los receptores de asialoglicoproteína en el hígado, es decir, los receptores responsables de la captación de lumasiran, en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos no clínicos indican que esto podría no afectar la captación hepática ni la farmacodinámica en dosis terapéuticas. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a <90 ml/min/1,73 m²) tuvieron una exposición plasmática de lumasiran comparable a la de los pacientes con una función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a <60 ml/min/1,73 m²), la C_{máx} fue similar a la de los pacientes con una función renal normal; el AUC fue un 25 % mayor según los datos limitados. En los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a <30 ml/min/1,73 m²), con ERT (TFGe <15 ml/min/1,73 m²) o sometidos a diálisis (ver sección 4.2), dentro de la misma categoría de peso corporal, se observó un aumento transitorio entre 1,8 y 3,6 veces mayor de la C_{máx} y un aumento entre 1,6 y 3,1 veces mayor del AUC_{0-últ}. (ver sección 5.2). Estos aumentos fueron transitorios ya que las concentraciones plasmáticas disminuyen por debajo del nivel de detección en un plazo de 24 a 48 horas, similar a los pacientes sin insuficiencia renal (ver sección 5.2, Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)). La farmacodinámica en pacientes con insuficiencia renal (TFGe <90 ml/min/1,73 m²), incluida ERT (TFGe <15 ml/min/1,73 m²) o en diálisis fueron similares a la de los pacientes con función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2).

Población pediátrica

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

Peso corporal

Las pautas posológicas recomendadas produjeron una $C_{m\acute{a}x}$ hasta 2 veces mayor en los niños <20 kg, mientras que el AUC fue similar en todos los pesos corporales estudiados (6,2 a 110 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (ajuste del pH)
Ácido fosfórico (ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Solo para administración subcutánea.

- Antes de la administración, se deben recopilar los materiales que no están incluidos en el paquete y que se necesitan para la administración, que incluirán una jeringa estéril (0,3 ml, 1 ml o 3 ml), una aguja calibre (G) 18 y una aguja de entre G25 y G31.
- El volumen necesario de Oxlumio se debe calcular en función de la dosis recomendada según el peso (ver sección 4.2).
- Se debe utilizar una aguja calibre 18 para extraer Oxlumio del vial. El vial debe mantenerse en posición vertical o ligeramente inclinado, y el borde plano de la aguja debe apuntar hacia abajo.
- Para volúmenes inferiores a 0,3 ml, se recomienda una jeringa estéril de 0,3 ml.
- El medicamento debe administrarse con una aguja estéril de G25 a G31, con una longitud de 13 mm o 16 mm para inyección subcutánea.
- Nota: Este medicamento no se debe empujar en la aguja de entre G25 y G31.
- Las jeringas, las agujas para transferencia y las agujas para inyección se deben utilizar solamente una vez.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1496/001

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

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá enviar el primer informe periódico de seguridad (IPS) para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. DECLARACIÓN DE PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Hidróxido de sodio

Ácido fosfórico

Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable

94,5 mg/0,5 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1496/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASIFICACIÓN GENERAL DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Oxlumo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

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

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

94,5 mg/0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted reciba este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Oxlumo y para qué se utiliza

Qué es Oxlumo

Oxlumo contiene el principio activo lumasiran.

Para qué se utiliza Oxlumo

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

Qué es la PH1

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

Cómo funciona Oxlumo

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Oxlumo

No se le debe administrar Oxlumo:

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

Advertencias y precauciones

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

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

Otros medicamentos y Oxlumo

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Oxlumo contiene sodio

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

3. Cómo usar Oxlumo

Cuánto Oxlumo se administra

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

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

Peso corporal inferior a 10 kg

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

Peso corporal de 10 kg a menos de 20 kg

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

Peso corporal de 20 kg o más

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

Cómo se administra Oxlumo

El medicamento le será administrado por un médico o enfermero.

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

Si usa más Oxlumo del que debe

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

Si olvidó usar Oxlumo

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Oxlumo

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

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

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Oxlumo

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

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

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

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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@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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso

Solo para administración subcutánea.

- Reúna los materiales que no están incluidos en el envase, pero que son necesarios para la administración, que incluirán una jeringa estéril (0,3 ml, 1 ml, o 3 ml), una aguja de calibre (G) 18, y una aguja de entre G25 y G31.
- Calcule el volumen requerido de Oxlumo basándose en la dosis recomendada en función del peso. Si la dosis es superior a 0,5 ml, necesitará más de un vial. El volumen máximo aceptable de una sola inyección que se debe administrar es de 1,5 ml. Si requiere más de 1,5 ml, es posible que necesite administrar más de una inyección subcutánea.
- Para extraer Oxlumo, mantenga el vial en posición vertical o inclínelo con un ligero ángulo y asegúrese de que el extremo plano de la aguja apunte hacia abajo.
- Oriente la aguja y la jeringa hacia arriba de manera vertical y dé suaves golpes a la jeringa para que las burbujas asciendan a la parte superior. Una vez que las burbujas estén en la parte superior, presione ligeramente el émbolo para forzar la salida de las burbujas de la jeringa. Compruebe que haya la cantidad necesaria de medicamento en la jeringa.
- Administre el medicamento con una jeringa estéril entre G25 y G31, con una longitud de 13 mm o 16 mm para una inyección subcutánea. Para volúmenes inferiores a 0,3 ml, se recomienda una jeringa estéril de 0,3 ml.
- Nota: No empuje el medicamento hacia la aguja de entre G25 y G31. Cuando utilice jeringas de 0,3 ml (para insulina), no fuerce la salida de las burbujas de la jeringa.
- La inyección se puede realizar en el abdomen, la parte superior de los brazos o los muslos. Considere alternar las zonas de inyección. No administre en tejido cicatricial ni en áreas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Nota: Cuando administre inyecciones subcutáneas en el abdomen, evite hacerlo en un diámetro circular de 2,0 cm alrededor del ombligo.
- Limpie con un hisopo con alcohol el área donde piense aplicar la inyección y espere a que se seque por completo.
- Asegúrese de emplear una técnica de inyección apropiada. No inyecte en una vena o músculo.
- Inserte la aguja en el ángulo correcto (90 grados) para suministrar la inyección justo debajo de la piel. En pacientes con escaso tejido subcutáneo, se debe insertar la aguja en un ángulo de 45 grados.
- No se debe presionar el émbolo mientras se perfora la piel. Una vez insertada la aguja en la piel, suelte la piel pinzada y administre la dosis de manera lenta y constante. Una vez administrado el medicamento, cuente al menos 5 segundos antes de retirar la aguja de la piel. Presione ligeramente con una gasa o una bola de algodón en la zona de inyección, según necesidad. No vuelva a poner la tapa de la aguja.
- Nota: No aspire luego de haber insertado la aguja para prevenir daño tisular, hematomas y cardenales.
- Si necesita administrar más de una inyección para una dosis única de Oxlumo, los lugares de inyección deben tener una separación de al menos 2 cm.
- Use el vial solo una vez. Después de administrar la dosis, deseche todo medicamento sin utilizar en el vial según la normativa local.
- Utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección solamente una vez. Deseche todas las jeringas y agujas utilizadas según la normativa local.