OXLUMO®
(Lumasiran) 94,5 mg / 0,5 mL
soluzione iniettabile

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Prima di prescrivere OXLUMO, leggere le informazioni prescrittive sul medicinale e consultare il relativo Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Alnylam® PHARMACEUTICALS

OXLUMO® ▼ (Lumasiran) 94,5 mg / 0,5 mL soluzione iniettabile

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 da 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 × 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 m^2), 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 relative al 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 condotti studi clinici di 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
Non sono disponibili dati relativi all'uso di lumasiran in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di questo medicinale può essere preso in considerazione durante la gravidanza dopo aver valutato il beneficio clinico atteso per la donna e i 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. 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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000).

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale[a]	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione[b]	Molto comune

[a] Include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore, fastidio addominale e dolorabilità addominale.
[b] 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.
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:
Agenzia Italiana del Farmaco
Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

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.

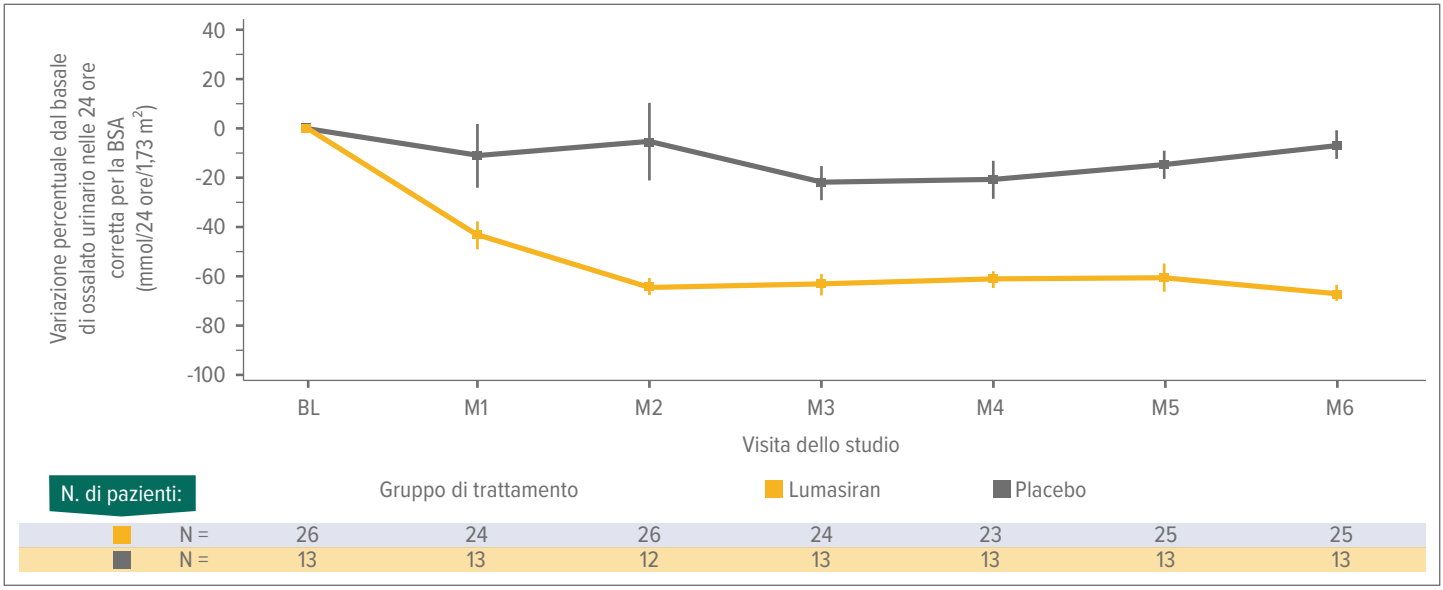
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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 (*HAO1*) 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 m^2 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. 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 m^2, 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 µmol/L. Nel complesso, il 33,3% dei pazienti aveva una funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2), il 48,7% aveva una compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min/1,73 m^2) e il 18% aveva una compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2). 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



Abbreviazioni: BL = basale; BSA = area della superficie corporea; M = mese; SEM = errore standard della media.
I risultati sono riportati come (±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 (≤ 1,5 × ULN) rispetto ai pazienti trattati con placebo, come mostrato nella Tabella 3.

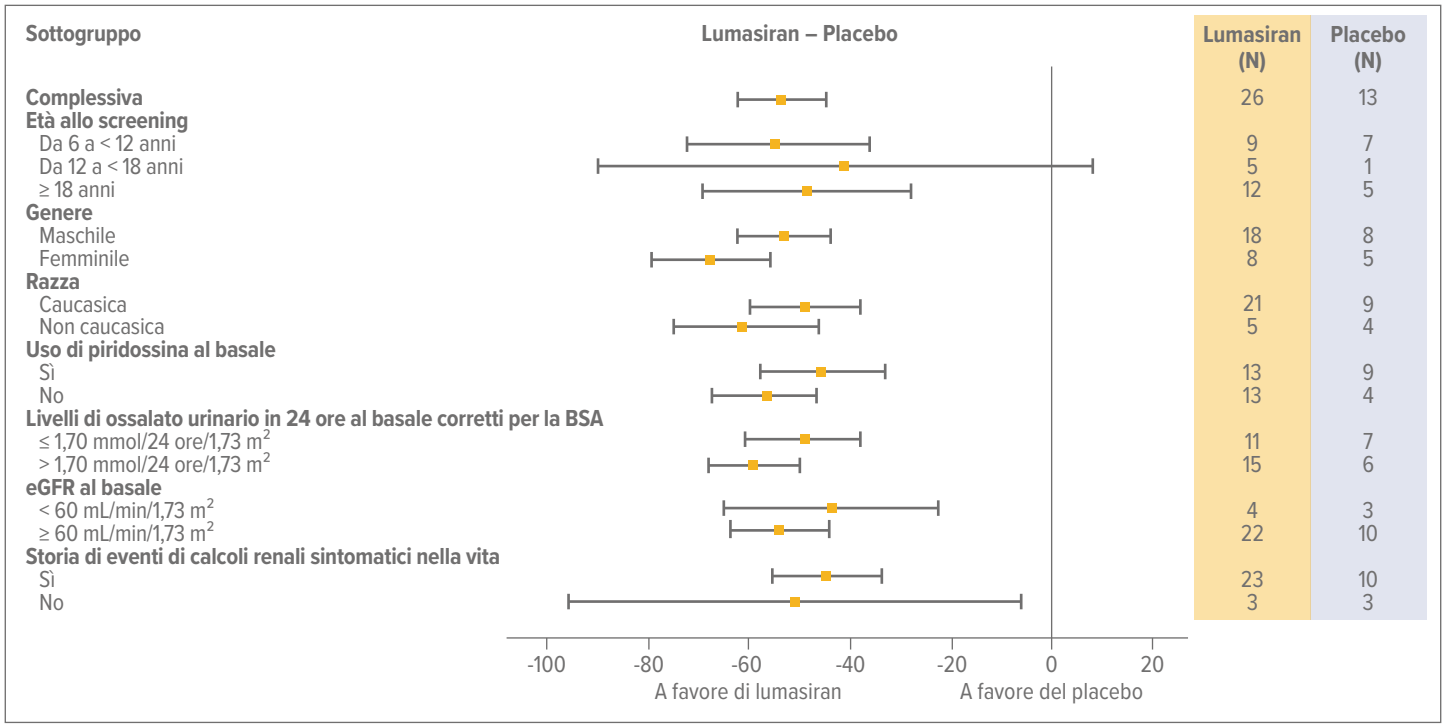
Tabella 3. ILLUMINATE-A: risultati all'endpoint secondario nel corso del periodo di 6 mesi in doppio cieco, controllato con placebo

Endpoint	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Differenza di trattamento (IC al 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 × 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*Þ	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 m^2 per livelli di ossalato urinario nelle 24 ore corretti per la BSA.
§ IC al 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 (≤ 1,70 rispetto a > 1,70 mmol/24 ore/1,73 m^2).
Þ 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 B_6) 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 nel corso dei 24 mesi durante il periodo di estensione dello studio. L'eGFR e gli eventi di calcoli renali (segnalati in base agli eventi per anni/persona) sono stati valutati durante i periodi in doppio cieco di 6 mesi e di estensione per un totale di 24 mesi. Il valore di eGFR è rimasto stabile nei pazienti trattati con lumasiran.

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

Tabella 4. Percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nel gruppo lumasiran

Trattamento	Periodo di tempo	Percentuale (IC 95%)
Nessun trattamento	12 mesi prima del consenso	3,19 (2,57; 3,96)
Lumasiran	Periodo in doppio cieco di 6 mesi	1,09 (0,63; 1,88)
	Dal mese 6 al mese 12	0,87 (0,47; 1,62)
	Dal mese 12 al mese 18	0,56 (0,25; 1,24)
	Dal mese 18 al mese 24	0,63 (0,30; 1,33)

Nella Tabella 5 è riportata la percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nei pazienti trattati con placebo in ILLUMINATE-A. I pazienti nel gruppo placebo sono stati inizialmente randomizzati al placebo per il periodo in doppio cieco di 6 mesi e successivamente trattati con lumasiran nei periodi di estensione: dal mese 6 al mese 12, dal mese 12 al mese 18 e dal mese 18 al mese 24.

Tabella 5. Percentuale di eventi di calcoli renali per anni/persona segnalati nel gruppo placebo

Trattamento	Periodo di tempo	Percentuale (IC 95%)
Nessun trattamento	12 mesi prima del consenso	0,54 (0,26; 1,13)
Placebo	Periodo in doppio cieco di 6 mesi	0,66 (0,25; 1,76)
Lumasiran	Dal mese 6 al mese 12	0,16 (0,02; 1,17)
	Dal mese 12 al mese 18	0,67 (0,25; 1,78)
	Dal mese 18 al mese 24	0,00 (0,00; 0,62)

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

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

Valutazione	Trattamento (n)	Miglioramento	Nessun cambiamento	Peggioramento
Mese 6	Lumasiran (n = 23)	3	20	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1
Mese 12	Lumasiran (n = 18)	11	4	3
	Placebo/ Lumasiran** (n = 11)	1	9	1

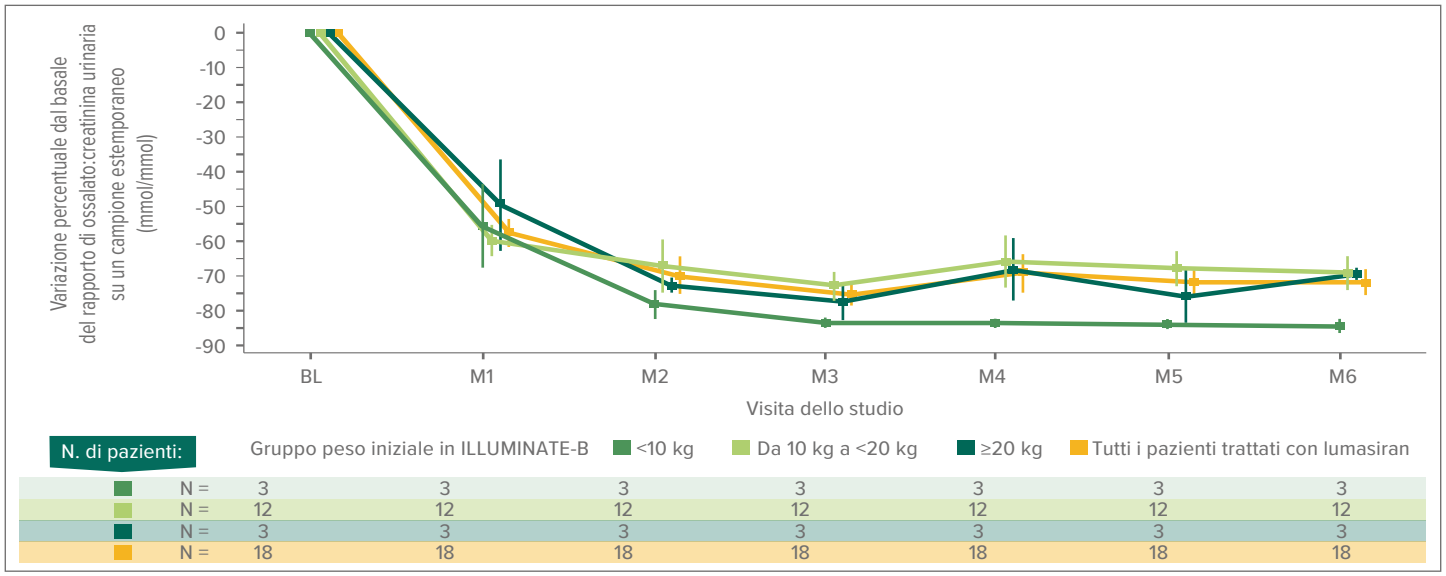
* Pazienti con ecografia renale al basale e relative valutazioni.

** Pazienti trattati con placebo per 6 mesi e successivamente con lumasiran per altri 6 mesi.

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 m^2 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 (≤ 1,5 × ULN), di cui 1 paziente ha raggiunto la completa normalizzazione (≤ ULN) del rapporto ossalato:creatinina urinaria su un campione estemporaneo. Al mese 12, dieci pazienti su 18 hanno raggiunto la quasi normalizzazione (≤ 1,5 × ULN), di cui 2 pazienti hanno raggiunto la completa normalizzazione (≤ 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 7 sono riportati i risultati della nefrocalcinosi midollare, valutati mediante ecografia renale ai mesi 6 e 12 rispetto al basale.

Tabella 7. ILLUMINATE-B: pazienti con nefrocalcinosi midollare al mese 6 e al mese 12 rispetto al basale*

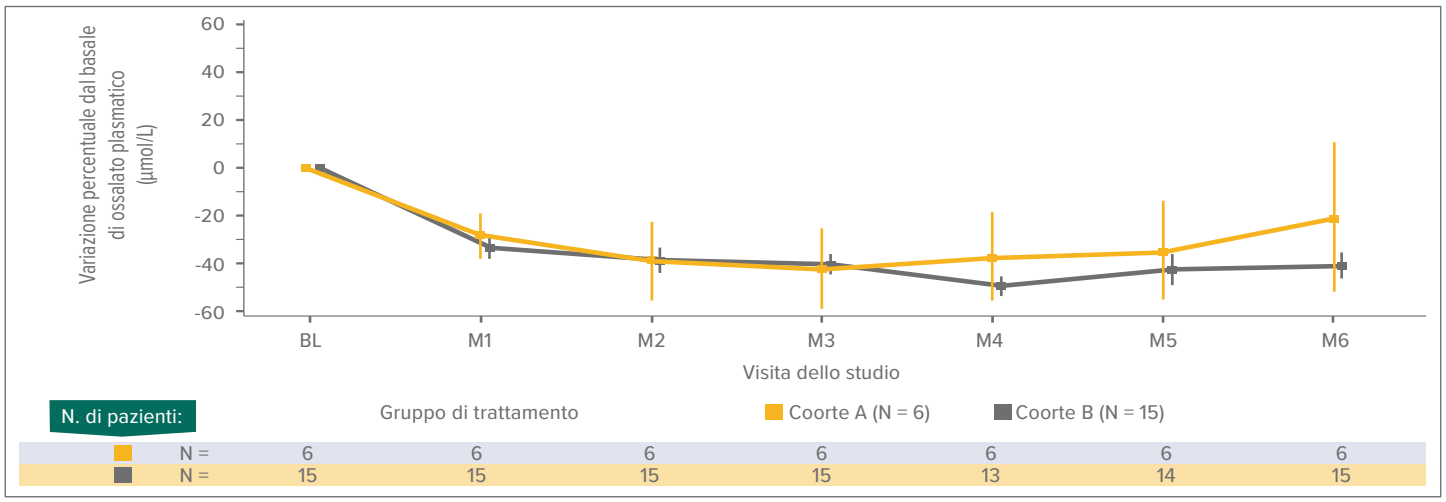
Valutazione	Miglioramento (n)	Nessun cambiamento	Peggioramento
Mese 6 (n = 18)	8	10	0
Mese 12 (n = 17)	11	6	0

* 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 (eGFR ≤ 45 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 µmol/L. Per i pazienti della Coorte B, il livello mediano di ossalato plasmatico era di 103,65 µmol/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 (µmol/L) ad ogni visita durante il periodo dell'analisi primaria



I risultati sono rappresentati come media (±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 m^2 (9,6) al basale e di 16,43 mL/min/1,73 m^2 (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'Agenzia 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 ≥ 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 ($AUC_{0–ultima}$) 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 $AUC_{0–ultima}$ 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 ($V_{d/F}$) 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 × 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 m^2) hanno mostrato un'esposizione plasmatica di lumasiran paragonabile a quella dei pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2). In pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2), 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 m^2), ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) 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 m^2), inclusi i pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) o in dialisi, era simile a quella dei pazienti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2) (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. Conservare il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo 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

05/2023

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

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): €67.904,11

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale OXLUMO (lumasiran) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di Centri Esperti nel trattamento della Iperossaluria Primitiva di Tipo 1 (PH1) (RRL).

OXLUMO è un marchio registrato di Alnylam Pharmaceuticals, Inc.
© 2023 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Tutti i diritti riservati.

Alnylam® PHARMACEUTICALS

OXLUMO® (Lumasiran) 94,5 mg / 0,5 mL soluzione iniettabile

OXL-ITA-00076 11.2023