



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-126882058-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-126882058-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada OXLUMO / LUMASIRAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, LUMASIRAN 94,5 mg/0,5 ml (COMO LUMASIRAN SODICO 100 mg), aprobado por Certificado N° 59.692.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OXLUMO / LUMASIRAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, LUMASIRAN 94,5 mg/0,5 ml (COMO LUMASIRAN SODICO 100 mg), el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-145825371-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.692, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-126882058-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.12.15 10:40:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.15 10:40:41 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

OXLUMO®

LUMASIRÁN 94,5 MG/0,5 ML

SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta Bajo Receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:	
Lumasirán (como lumasirán sódico 100 mg)	94,5 mg
Excipientes:	
Ácido fosfórico	c.s.p. ajuste de pH
Hidróxido de sodio	c.s.p. ajuste de pH
Agua para inyectables, estéril	c.s.p. 0,5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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 hidroxiaácido oxidasa 1 (HAO1) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima GO reduce la cantidad de glioxilato disponible, que es un sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con PH1. Dado que la enzima GO está por encima (upstream) de la alanina 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

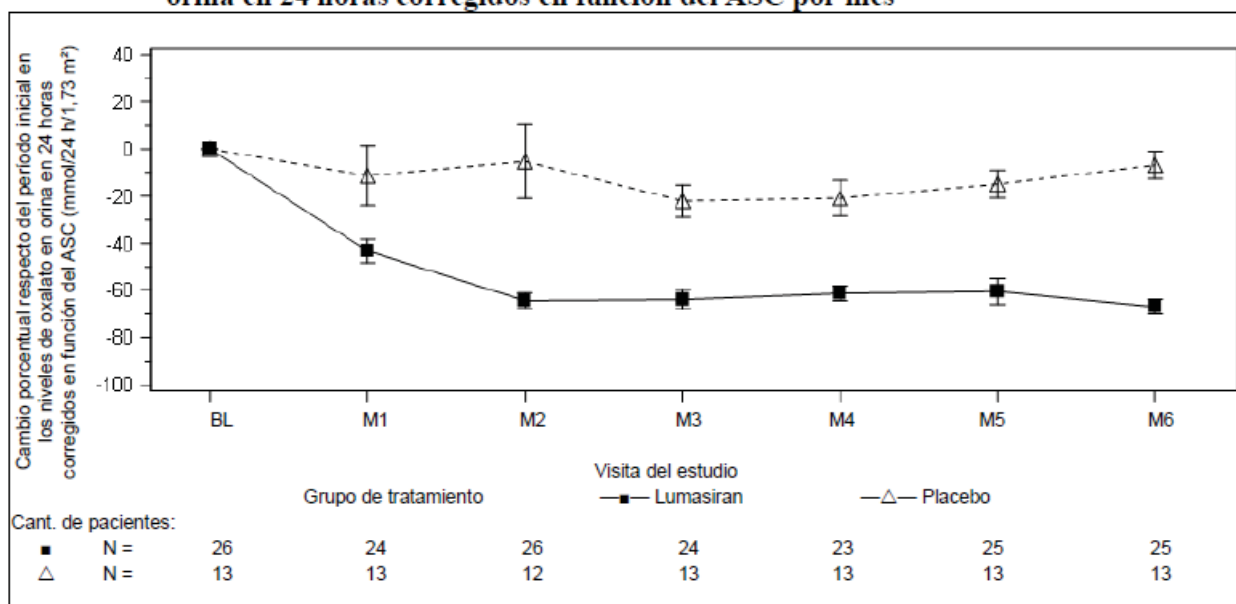
Se aleatorizó a un total de 39 pacientes con PH1 en una proporción 2:1 para recibir dosis subcutáneas de lumasiran o placebo durante un período de 6 meses doble ciego y controlado con placebo. Se incluyó a pacientes de 6 años o más con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 mL/min/1,73 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. Después del período de tratamiento doble ciego de 6 meses, los pacientes, incluidos los que fueron originalmente asignados al placebo, ingresaron en un período de extensión de la administración de lumasiran.

Durante el período 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 período 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 = período 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 período 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 1.

Tabla 1: ILLUMINATE-A: Resultados de las variables secundarias durante el período 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 $1,5 \times \text{LSN}^\ddagger$	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 período 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 = $0,514 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ 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.

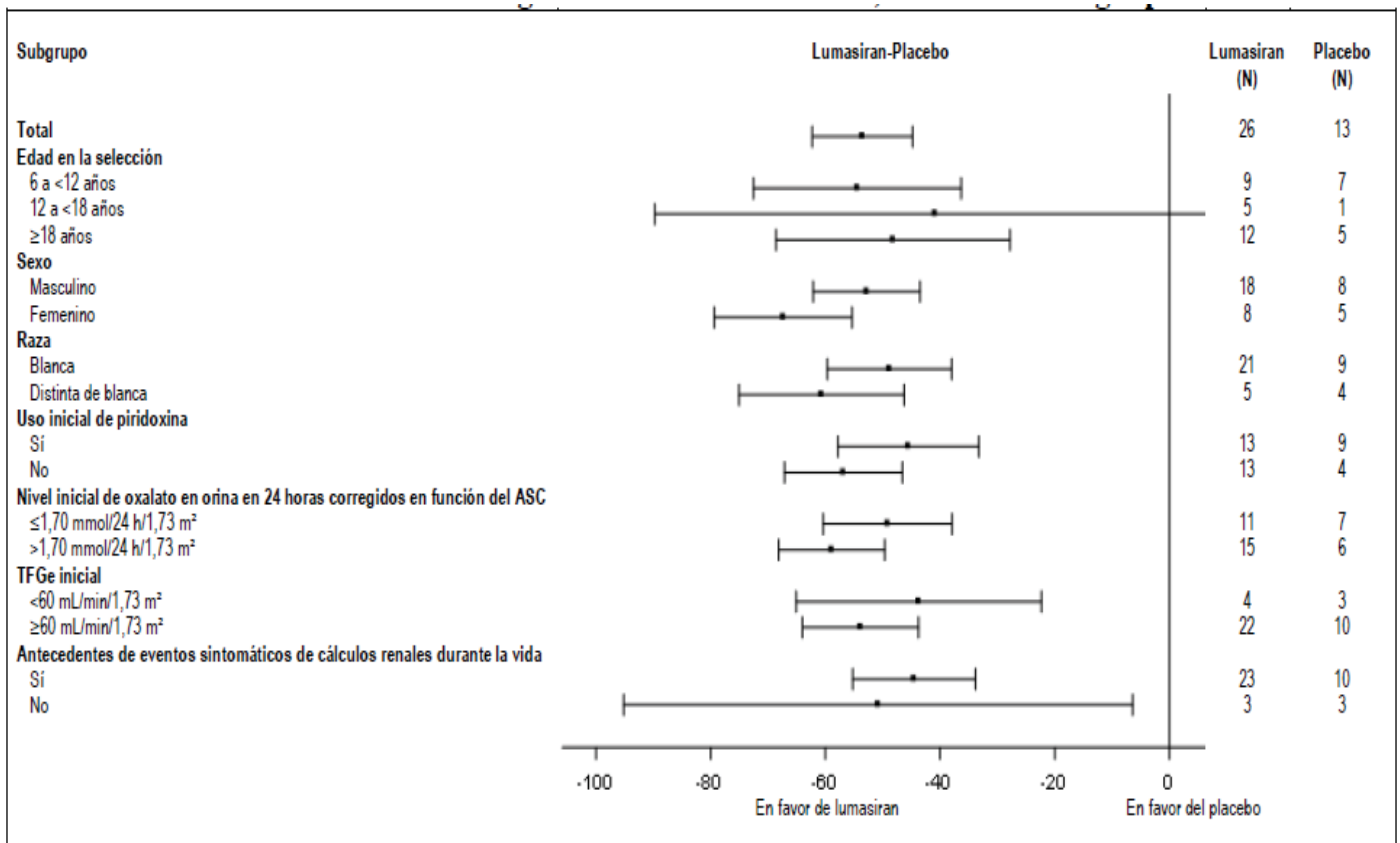
¶ Calculado mediante el Método Newcombe basado en el Puntaje de Wilson.

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 $>1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$).

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 período inicial en pacientes con PH1 que recibieron lumasiran, en comparación con los que recibieron el placebo, fue similar entre todos los subgrupos pre especificados, 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 período doble ciego se mantuvo durante 24 meses con el tratamiento continuo con lumasirán durante el período de extensión del estudio. Se evaluaron la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y los acontecimientos de cálculos renales (notificados por eventos por persona-año) durante los períodos doble ciego y de extensión de 6 meses para un total de 24 meses. La TFGe se mantuvo estable en los pacientes que recibieron lumasirán.

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificada en pacientes tratados con lumasirán en ILLUMINATE-A se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Tasa de eventos de cálculos renales por años-persona notificados en el grupo con lumasirán

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

La tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona informada 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 período de 6 meses doble ciego y posteriormente fueron tratados con lumasirán en los períodos de extensión: del mes 6 al mes 12, del mes 12 al mes 18 y del mes 18 al mes 24.

Tabla 3: Tasa de acontecimientos de cálculos renales por años-persona notificados en el grupo con placebo

Tratamiento	Período de tiempo	Tasa (95% CI)
Sin tratamiento	12 meses antes del consentimiento	0,54 (0,26, 1,13)
Placebo	Período de 6 meses doble ciego	0,66 (0,25, 1,76)
Lumasiran	Mes 6 a mes 12	0,16 (0,02, 1,17)
	Mes 12 a mes 18	0,67 (0,25, 1,78)
	Mes 18 a 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 4.

Tabla 4: ILLUMINATE-A: Pacientes con nefrocalcinosis medular en el mes 6 y el mes 12 meses 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.

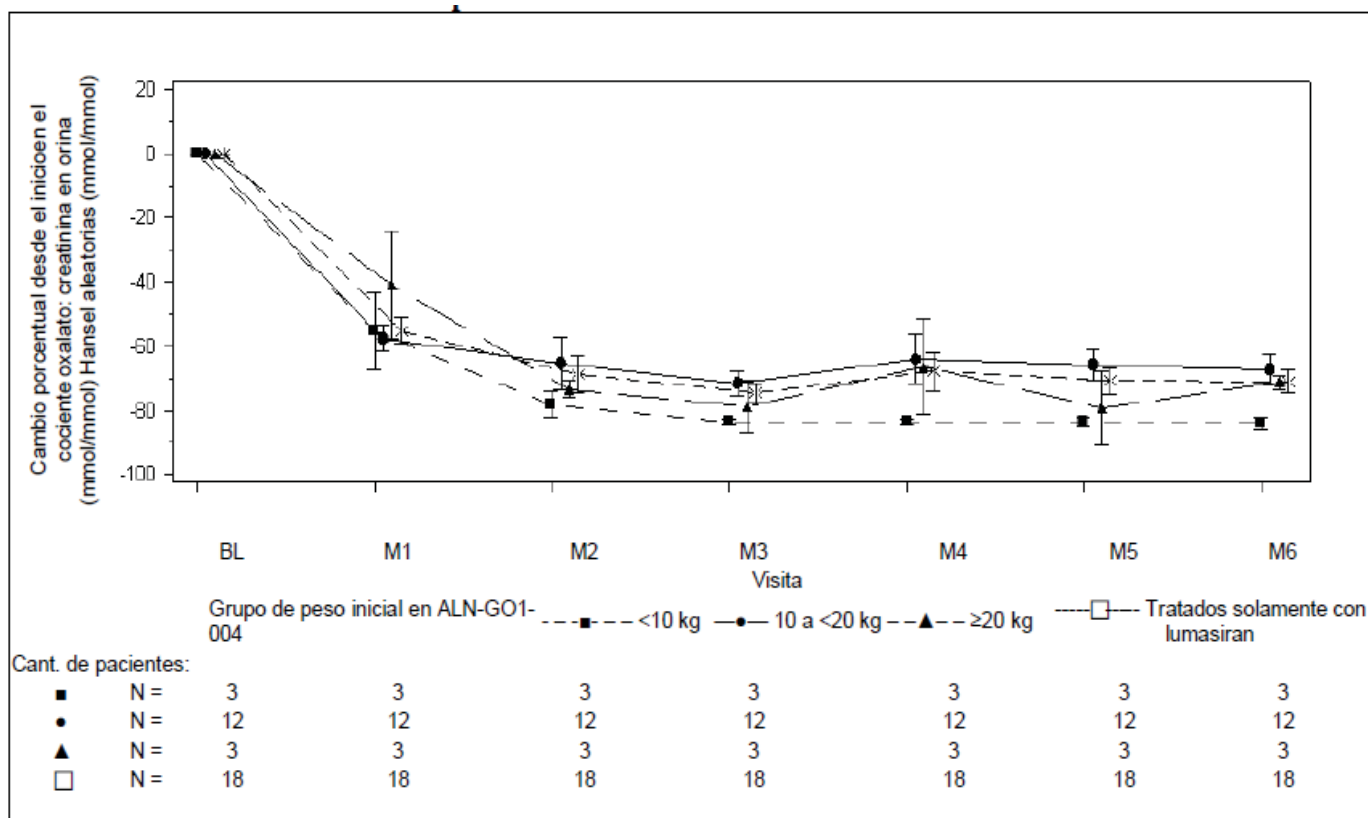
** Los pacientes recibieron placebo durante 6 meses seguido de tratamiento con lumasirán durante 6 meses.

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 Fge >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 período 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 lumasirán 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 una normalidad ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), incluyendo 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 período 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 período de análisis primario se mantuvo con el tratamiento continuado de lumasirán. 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 período de 12 meses anteriores al consentimiento y durante el período de análisis primario de 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, evaluados mediante ecografía renal, en el mes 6 y mes 12 en relación con el inicio se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: ILLUMINATE-B: Pacientes con Nefrocalcinosis Medular en el Mes 6 y Mes 12 en relación con el inicio*

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

* Se evaluaron los pacientes con ecografías renales en el valor inicial y en el momento correspondiente.

ILLUMINATE-C

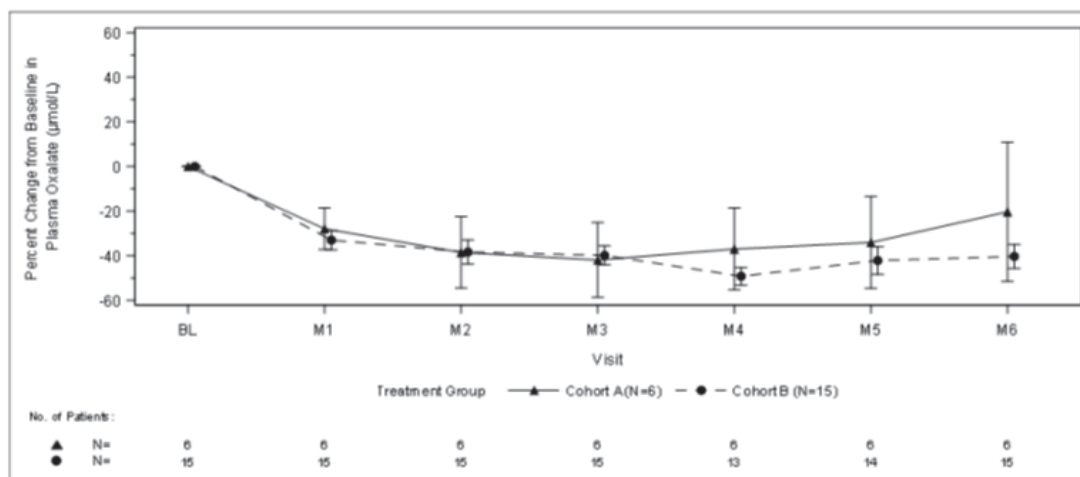
Se incluyó a un total de 21 pacientes que fueron tratados con lumasiran en un estudio multicéntrico en curso de un solo brazo en pacientes con PH1 y enfermedad renal avanzada (TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m² en pacientes de 12 meses de edad o más y con niveles elevados de creatinina sérica en el caso de los pacientes menores de 12 meses), incluidos pacientes en hemodiálisis. ILLUMINATE-C incluye 2 cohortes: la Cohorte A consta de 6 pacientes que no requirieron 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 el peso corporal.

La mediana 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% eran 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 período de análisis primario de 6 meses, los pacientes de ambas cohortes presentaron una reducción en el 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 período de análisis primario.



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

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

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

En Cohorte A, la media (DE) del TFGe fue de 19,85 (9,6) mL/min/1,73 m² en el valor basal 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 Cohorte A y durante el periodo de análisis primario de 6 meses fue de 3,20 (IC del 95%: 1,96, 5,22) y 1,48 (IC del 95%: 0,55, 3,92), respectivamente.

Población pediátrica

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO 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 administradas una vez al mes durante 3 meses, seguida de dosis de mantenimiento, comenzando un mes después de la última dosis de carga, como se indica en la Tabla 6. 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 6: 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	6 mg/kg una vez al mes durante 3 meses	3 mg/kg una vez al mes, comenzando mes después de la última dosis de carga
10 kg a menos de 20 kg	6 mg/kg una vez al mes durante 3 meses	6 mg/kg una vez cada 3 meses (trimestralmente), comenzando un mes después de la última dosis de carga
20 kg en adelante	3 mg/kg una vez al mes durante 3 meses	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

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 × límite superior normal [LSN]). Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (TFGe <90 mL/min/1,73 m²) incluída 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.

Población pediátrica

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

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 6.
- Si la dosis es superior a 0,5 mL (94,5 mg), se requerirá más de un vial.
- El volumen máximo aceptable de una inyección única es 1,5 mL. Las dosis superiores a 1,5 mL se deben administrar en varias inyecciones (la dosis total dividida de forma equitativa entre las jeringas, de modo que cada inyección contenga aproximadamente el mismo volumen) para reducir al mínimo las posibles molestias en el lugar de inyección debidas al volumen de inyección.
- Se debe evitar que el medicamento fluya hacia la punta de la aguja antes de que la aguja penetre en el espacio subcutáneo.
- Este medicamento se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, la parte superior de los brazos o los muslos.
- Se recomienda alternar el lugar de la inyección para dosificaciones o inyecciones posteriores.
- Este medicamento no se debe administrar en tejido cicatricial ni en áreas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.

La administración de Oxlumo[®] la debe realizar un profesional sanitario.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

Excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL, esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con medicamentos.

Uso concomitante con piridoxina

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

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. 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.

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.

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 de órganos del sistema 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 7: Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	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 algunas reacciones adversas

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, 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[®], 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

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o via e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

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 (. 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 comparable de lumasiran y una farmacodinámica similar 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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, dentro de la misma categoría de peso corporal, se observó un aumento transitorio entre 1,8 a 3,6 veces mayor de la C_{máx} y un aumento entre 1,6 y 3,1 veces mayor del AUC_{0-último}. 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. La farmacodinamia en pacientes con insuficiencia renal (TFGe <90 mL/min/1,73 m²), incluyendo 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).

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_{máx} 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).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad and 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 embriofetal en ratas y conejos, se observaron anomalías esqueléticas, pero en múltiples exposiciones elevadas en relación con las exposiciones terapéuticas en humanos. Los niveles sin efecto adverso observable (NOAEL) fueron de aproximadamente 20 a 70 veces más altos (basados 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).

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Incompatibilidades

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No conservar a una temperatura superior a 30°C.

Conservar el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es de un solo uso. Una vez abierto el producto, úselo de inmediato.

PRESENTACIÓN: OXLUMO® 94,5 mg/0,5 ml.

1 FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON TAPÓN DE GOMA RECUBIERTO DE FLUOROPOLÍMERO Y PRECINTO DE ALUMINIO FLIP OFF. CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 94,5 MG DE LUMASIRÁN EN 0,5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 59.692

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO.KG.,

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: SHARP PACKAGING SERVICES, LLC, 7451 Keebler Way,

Allentown, PA 18106, Estados Unidos de América.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63.

Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli.
Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de **ALNYLAM
SWITZERLAND GMBH.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 10-2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-126882058- CELNOVA - Prospectos - Certificado N59.692

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.06 17:01:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.06 17:01:43 -03:00