

OXLUMO®
(lumasirana sódica)

Specialty Pharma Goiás Ltda.
Solução injetável
189 mg/ml

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OXLUMO®

lumasirana sódica

APRESENTAÇÃO

OXLUMO® 189 mg/mL é uma solução para injeção subcutânea.

OXLUMO® é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola de vidro com 0,5 mL de solução (94,5 mg de lumasirana).

1 ml de solução de OXLUMO® contém 189 mg de lumasirana

* 189 mg de lumasirana equivale a 200 mg de lumasirana sódica.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém

lumasirana sódica..... 200mg

equivalente a 189mg de lumasirana

Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido fosfórico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OXLUMO® é indicado para o tratamento da hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) para reduzir os níveis de oxalato urinário e plasmático em pacientes pediátricos e adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Classe Terapêutica ou Farmacológica

Classe farmacológica: pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA)

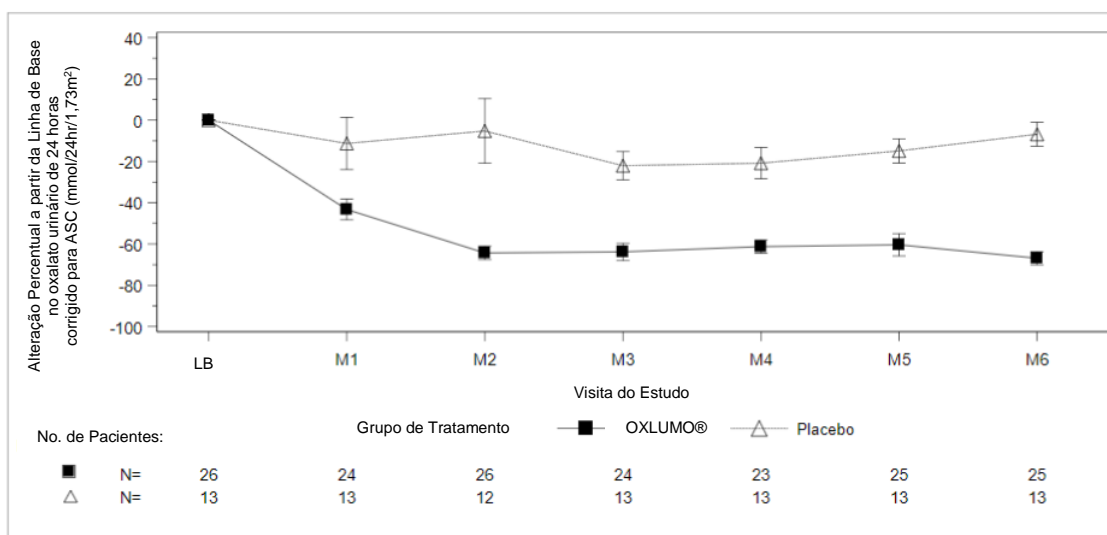
2.2 Eficácia

OXLUMO® é um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA), ligado covalentemente a um ligante contendo três resíduos de N- acetilgalactosamina para permitir a entrega do siRNA aos hepatócitos.

A fórmula estrutural do princípio ativo lumasirana em sua forma sódica com o ligante GalNAc (L96) é apresentada abaixo:

O desfecho primário foi a redução percentual da excreção do oxalato urinário em 24 horas corrigida para a ASC em relação à linha de base, em média ao longo dos meses 3 a 6. OXLUMO® foi associado a uma alteração percentual média clinicamente significativa (LS) da linha de base em oxalato urinário de 24 horas de -65,4% (IC 95%: -71,3, -59,5), em comparação com -11,8% (IC 95%: -19,5, -4,1) no grupo placebo, resultando em uma diferença média estatisticamente significativa entre os grupos (LS) de 53,5% (IC 95%: 44,8, 62,3; p <0,0001). Consistente com o desfecho primário, uma redução média de 60,5% foi observada no mês 6 na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina no braço OXLUMO® em comparação com um aumento médio de 8,5% no braço placebo. As reduções de oxalato urinário observadas em pacientes tratados com OXLUMO® foram rápidas e sustentadas, como demonstrado na figura abaixo:

ILLUMINATE-A: Alteração percentual no oxalato urinário de 24 horas corrigido para ASC por mês a partir da linha de base



Abreviações: LB = linha de base; ASC = área de superfície corporal; M = mês; SEM = erro padrão da média. Resultados são plotados como média (±SEM) da alteração percentual à partir da linha de base.

No mês 6, uma proporção maior de pacientes tratados com OXLUMO® alcançou níveis normais ou quase normais de oxalato urinário de 24 horas corrigidos para ASC ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) em comparação com pacientes tratados com placebo, conforme mostrado na tabela abaixo. Os níveis plasmáticos de oxalato foram reduzidos durante o período duplo-cego de 6 meses em pacientes tratados com OXLUMO®, conforme mostrado abaixo:

ILLUMINATE-A: Resultados do desfecho secundário durante o período de 6 meses em duplo cego, controlado por placebo.

Desfechos	OXLUMO® (N=26)	Placebo (N=13)	Diferença de tratamento (IC 95%)	valor-p
Proporção de pacientes com níveis de oxalato urinário de 24 horas iguais ou inferiores a LSN [‡]	0,52 (0,31, 0,72) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,52 (0,23, 0,70) [¶]	0,001 [#]
Proporção de pacientes com níveis de oxalato urinário de 24 horas iguais ou inferiores a 1,5 × LSN [‡]	0,84 (0,64, 0,95) [§]	0 (0, 0,25) [§]	0,84 (0,55, 0,94) [¶]	<0,0001 [#]
Redução percentual de oxalato plasmático a partir da linha de base ^{*P}	39,8 (2,9) [†]	0,3 (4,3) [†]	39,5 (28,9, 50,1)	<0,0001

Abreviações: LSN = limite superior normal; SEM = Erro padrão da média

Os resultados são baseados no ensaio de espectrometria de massa em tandem por cromatografia líquida (LC MS / MS).

*A estimativa baseada na média da média dos mínimos quadrados da redução percentual nos meses 3, 4, 5 e 6 usando um modelo misto para medidas repetidas.

[†]LS Média (SEM).

[‡]LSN=0,514 mmol/24 hr/1,73 m² para oxalato urinário de 24 horas corrigido para ASC.

[§]IC 95% baseado no intervalo de confiança exato de Clopper Pearson.

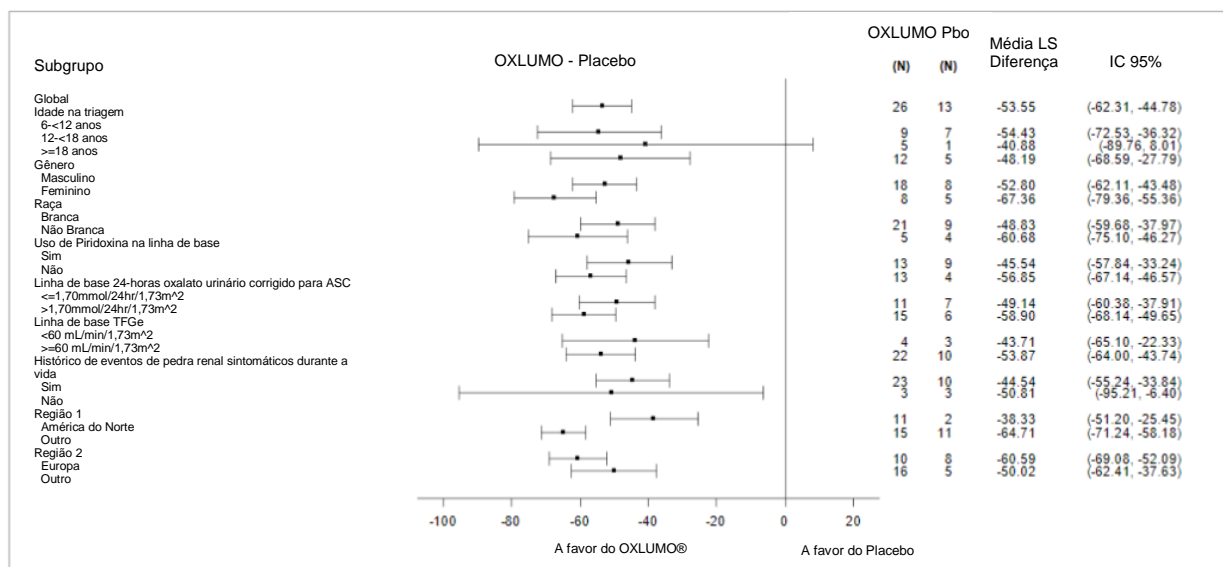
[¶]Calculado utilizando o Método Newcombe baseado na pontuação de Wilson.

[#]valor-p é baseado no teste de Cochran–Mantel–Haenszel test estratificado por oxalato urinário basal de 24 horas corrigido para ASC (≤1,70 vs >1,70 mmol/24 hr/1,73 m²).

^PAnalisado em 23 pacientes OXLUMO® e 10 pacientes placebo que tiveram níveis na linha de base que permitiam a redução.

A redução no oxalato urinário de 24 horas corrigida para ASC à partir da linha de base em pacientes com HP1 recebendo OXLUMO® em comparação com placebo foi semelhante em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, sexo, raça, região, comprometimento renal, uso inicial de piridoxina (vitamina B6) e histórico de eventos sintomáticos de cálculos renais (Figura abaixo).

ILLUMINATE-A: Alteração Percentual no Oxalato Urinário de 24 horas Corrigido para ASC a partir da Linha de Base, Análise de Subgrupos



Os níveis reduzidos de oxalato observados no período duplo-cego foram mantidos com o tratamento contínuo com lumasirana até o mês 24. Os eventos de TFG e cálculos renais (relatados pela taxa de eventos por pessoa-ano) foram avaliados durante os períodos duplo-cegos de 6 meses e no período de extensão para um total de 24 meses. A TFG permaneceu estável em pacientes que receberam OXLUMO®.

A taxa de eventos de cálculos renais por pessoa-ano relatada em pacientes tratados com lumasirana no estudo ILLUMINATE-A é apresentada abaixo.

Taxa de Eventos de Cálculos Renais por Pessoa-Ano Relatada no Grupo Lumasirana

Tratamento	Período	Taxa (95% IC)
Sem tratamento	12 meses antes do consentimento	3,19 (2,57, 3,96)
Lumasirana	período duplo-cego de 6 meses	1,09 (0,63, 1,88)
	Mês 6 ao mês 12	0,87 (0,47, 1,62)
	Mês 12 ao mês 18	0,56 (0,25, 1,24)
	Mês 18 ao mês 24	0,63 (0,30, 1,33)

A taxa de eventos de cálculos renais por pessoa-ano relatada em pacientes tratados com placebo no estudo ILLUMINATE-A é apresentada abaixo. Os pacientes do grupo placebo foram inicialmente randomizados para placebo durante o período duplo-cego de 6 meses e posteriormente tratados com lumasirana nos períodos de extensão: mês 6 ao mês 12, mês 12 ao mês 18 e mês 18 ao mês 24.

Taxa de Eventos de Cálculos Renais por Pessoa-Ano Relatada no Grupo Placebo

Tratamento	Período	Taxa (95% IC)
------------	---------	---------------

OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Sem tratamento	12 meses antes do consentimento	0,54 (0,26, 1,13)
Placebo	período duplo-cego de 6 meses	0,66 (0,25, 1,76)
Lumasirana	Mês 6 ao mês 12	0,16 (0,02, 1,17)
	Mês 12 ao mês 18	0,67 (0,25, 1,78)
	Mês 18 ao mês 24	0,00 (0,00, 0,62)

Os resultados da nefrocalcinose medular no mês 6 e no mês 12 em relação à linha de base, avaliados por ultrassonografia renal, estão apresentados na tabela abaixo:

ILLUMINATE-A: Pacientes com Nefrocalcinose Medular no Mês 6 e Mês 12 em Relação à Linha de Base*				
Tempo	Tretamento (n)	Melhora	Sem alteração	Piora
Mês 6	Lumasirana (n=23)	3	20	0
	Placebo (n=12)	0	11	1
Mês 12	Lumasirana (n=18)	11	4	3
	Placebo/ Lumasirana** (n=11)	1	9	1
* Pacientes foram avaliados com ultrassonografias renais na linha de base e no tempo relevante.				
** Os pacientes receberam placebo por 6 meses seguido de tratamento com lumasirana por 6 meses.				

ILLUMINATE-B

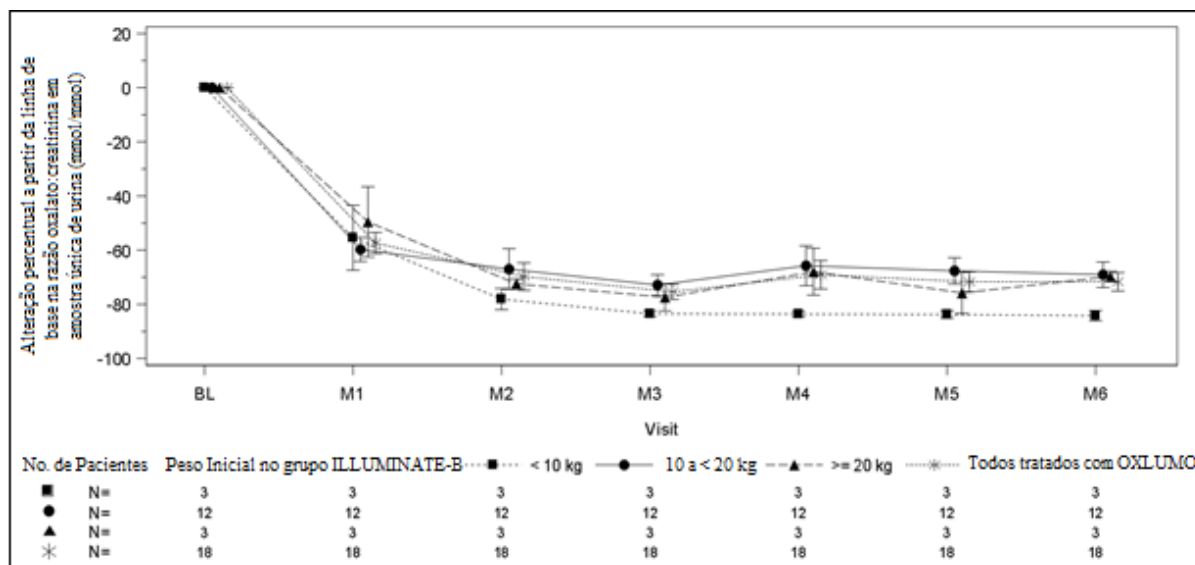
Um total de 18 pacientes foram inscritos e tratados com OXLUMO® em um estudo multicêntrico em andamento, de braço único, em pacientes com HP1 (ILLUMINATE-B). O estudo incluiu pacientes com menos de 6 anos de idade com TFG > 45 mL/min/1,73 m² em pacientes com 12 meses de idade ou mais e creatinina sérica normal em pacientes com menos de 12 meses de idade. Os pacientes receberam o regime posológico recomendado baseado no peso corporal.

Na primeira dose, 3 pacientes tinham menos de 10 kg, 12 tinham de 10 kg a menos de 20 kg e 3 tinham 20 kg ou mais. A mediana de idade dos pacientes na primeira dose foi de 51,4 meses (variação de 4,0 a 74 meses), 55,6% eram do sexo feminino, e 88,9% eram brancos. A razão média de oxalato: creatinina em amostra única de urina na linha de base foi de 0,47 mmol/mmol. Na análise primária de 6 meses, pacientes tratados com OXLUMO® alcançaram uma redução média (LS) de 72,0% (95% CI:

66.4, 77.5) na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina a partir da linha de base (média dos meses 3 a 6), o desfecho primário. OXLUMO® foi associado a reduções rápidas e sustentadas na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina (Figura abaixo), que foram semelhantes em todos os estratos de peso.

A redução percentual na excreção urinária de oxalato foi mantida com tratamento continuado com lumasirana até o mês 12 e consistente com os dados do ILLUMINATE-A.

ILLUMINATE-B: Alteração percentual na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina por mês, a partir da Linha de Base



Abreviações: LB = linha de base; M = mês; SEM = erro padrão da média.

Resultados são plotados como média (±SEM) da alteração percentual a partir da linha de base.

No Mês 6, nove de 18 pacientes atingiram a quase normalização ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), incluindo 1 paciente que atingiu a normalização ($\leq \text{LSN}$), na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina. No mês 12, dez dos 18 pacientes atingiram a quase a normalização ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), incluindo 2 pacientes que atingiram a normalização ($\leq \text{LSN}$), na razão oxalato: creatinina em amostra única de urina.

Além disso, da linha de base ao mês 6 (média do mês 3 ao mês 6), foi observada uma redução média (LS) de oxalato plasmático de 31,7% (95% CI: 23,9, 39,5). Os níveis plasmáticos de oxalato reduzidos observados no período de análise primária foram mantidos com o tratamento contínuo com lumasirana até o mês 12. A TFG permaneceu estável em todos os pacientes com tratamento contínuo com lumasirana.

Para pacientes tratados com OXLUMO®, a taxa de eventos de cálculos renais por pessoa-ano relatada no período de 12 meses antes do consentimento e durante o período de análise primária (até o mês 6) foi de 0,24 (IC 95%: 0,09, 0,63) e 0,24 (95 % CI: 0,06, 0,96), respectivamente. A taxa de eventos do mês 6 ao mês 12 foi de 0,12 (IC 95%: 0,02, 0,84).

Os resultados da nefrocalcinose medular no mês 6 e no mês 12 em relação à linha de base, avaliados por ultrassonografia renal, estão apresentados na tabela abaixo:

ILLUMINATE-B: Pacientes com Nefrocalcinose Medular no Mês 6 e no Mês 12 em Relação à Linha de Base*			
Tempo (n)	Melhora	Sem alteração	Piora
Mês 6 (n=18)	8	10	0
Mês 12 (n=17)	11	6	0
* Pacientes foram avaliados com ultrassonografias renais na linha de base e no tempo relevante.			

ILLUMINATE-C

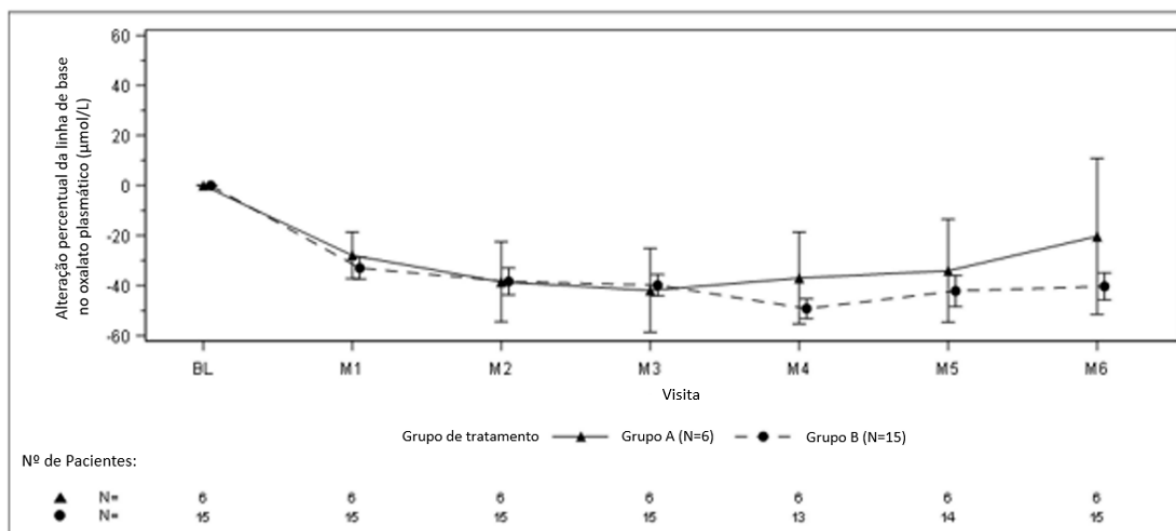
Um total de 21 pacientes foram inscritos e tratados com OXLUMO® em um estudo multicêntrico em andamento, de braço único, em pacientes com HP1 e doença renal avançada (TFG \leq 45 mL/min/1,73m² em pacientes com 12 meses de idade ou mais e creatinina sérica elevada em pacientes com menos de 12 meses de idade), incluindo pacientes em hemodiálise. O ILLUMINATE-C inclui 2 grupos: o Grupo A consiste em 6 pacientes que não necessitavam de diálise no momento da inscrição no estudo e o Grupo B consiste em 15 pacientes que estavam em regime estável de hemodiálise. Os pacientes receberam o regime posológico recomendado de OXLUMO® com base no peso corporal.

A idade mediana dos pacientes na primeira dose foi de 8,9 anos (variação de 0 a 59 anos), 57,1% eram do sexo masculino e 76,2% eram brancos. Para os pacientes do Grupo A, o nível médio de oxalato plasmático foi de 57,94 μ mol/L. Para os pacientes do Grupo B, o nível médio de oxalato plasmático foi de 103,65 μ mol/L.

O endpoint primário do estudo foi a alteração percentual no oxalato plasmático desde a linha de base até o Mês 6 (média do Mês 3 ao Mês 6) para o Grupo A (N = 6) e a alteração percentual no oxalato plasmático pré-diálise desde a linha de base até o Mês 6 (média do Mês 3 ao Mês 6) para o Grupo B (N=15).

Durante o período de análise primária de 6 meses, os pacientes em ambos os grupos tiveram uma redução no oxalato plasmático já no mês 1. A alteração percentual da linha de base no mês 6 (média do mês 3 ao mês 6) nos níveis de oxalato plasmático para o Grupo A foi uma diferença média LS de -33,3% (IC 95%: -81,82, 15,16) e para o Grupo B a diferença média LS foi de -42,4% (IC 95%: -50,71, 34,15).

ILLUMINATE-C: Alteração percentual da linha de base no oxalato plasmático (μ mol/L) em cada visita durante o período de análise primária



Abreviações: LB = linha de base; M = mês; SEM = erro padrão da média.

Resultados são plotados como média (\pm SEM) da alteração percentual a partir da linha de base.

Para o Grupo A, a linha de base é definida como a média de todas as amostras de oxalato plasmático coletadas antes da primeira dose de lumasirana;

para o grupo B, a linha de base é definida como as últimas quatro amostras de oxalato plasmático pré-diálise coletadas antes da primeira dose de lumasirana. No Grupo B, apenas amostras pré-diálise são utilizadas.

No grupo A, a média (SD) de TFG foi de 19,85 (9,6) mL/min/1,73m² na linha de base e 16,43 (9,8) mL/min/1,73m² no mês 6.

A taxa de eventos de cálculos renais por pessoa-ano relatada 12 meses antes do consentimento para o Grupo A e durante o período de análise primária de 6 meses foi de 3,20 (IC 95%: 1,96, 5,22) e 1,48 (IC 95%: 0,55, 3,92) , respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A lumasirana é um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) que reduz os níveis da enzima glicolato oxidase (GO) visando o ácido ribonucleico mensageiro *HAO1* (RNAm) nos hepatócitos através da interferência do RNA. Os níveis reduzidos de enzimas GO reduzem a quantidade de glioxilato disponível, um substrato para a produção de oxalato. Isso resulta na redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático, a causa subjacente das manifestações da doença em pacientes com HP1. Como a enzima GO está a montante da enzima deficiente alanina:glioxilato aminotransferase (AGT) que causa HP1, o mecanismo de ação da lumasirana é independente da mutação do gene *AGXT* subjacente. Não é esperado que a lumasirana seja eficaz na hiperoxalúria primária tipo 2 (PH2) ou tipo 3 (PH3) pois o seu mecanismo de ação não afeta as vias metabólicas que causam hiperoxalúria em PH2 e PH3.

Características farmacodinâmicas

Os efeitos farmacodinâmicos do OXLUMO® foram avaliados em pacientes adultos e pediátricos com HP1 em uma faixa de doses e frequência de dosagem. Foram observadas reduções dose-dependentes nos níveis de oxalato plasmático e urinário, resultando na seleção dos regimes posológicos recomendados para progressão e manutenção, baseados no peso corporal. Com os regimes posológicos recomendados, observou-se um início rápido do efeito duas semanas após a primeira dose e reduções máximas no oxalato urinário e plasmático foram observadas ao final da fase posológica progressiva. As reduções máximas no oxalato urinário e plasmático foram mantidas com o regime posológico de manutenção a partir de então.

Eletrofisiologia cardíaca

A lumasirana não teve efeito no intervalo QTc em indivíduos saudáveis e pacientes com HP1 que receberam placebo ou OXLUMO® até 6 mg/kg (n=52). Não foi realizado um estudo minucioso e dedicado de QT com o OXLUMO®.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas (PK) do OXLUMO® foram caracterizadas pela medição das concentrações plasmáticas e urinárias de lumasirana. A lumasirana exibiu farmacocinética plasmática linear, independente do tempo, após doses únicas subcutâneas que variavam de 0,3 a 6 mg/kg e doses múltiplas de 1 e 3 mg/kg uma vez ao mês ou 3 mg/kg e 6 mg/kg trimestralmente. Não houve acúmulo de lumasirana no plasma após doses repetidas mensalmente ou trimestralmente.

Absorção

Após administração subcutânea, a lumasirana é rapidamente absorvida com um tempo médio (faixa) para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) de 4,0 (0,5 a 12,0) horas. No nível da dose de 3 mg/kg, o pico de concentração plasmática de lumasirana (C_{max}) e a área sob a curva de concentração do tempo zero até a última concentração mensurável após a administração ($AUC_{0-último}$) foram 462 (38,5 a 1500) ng/mL e 6810 (2890 a 10700) ng h/mL, respectivamente. Em crianças com menos de 20 kg, a C_{max} e a $AUC_{0-último}$ de lumasirana após a dose recomendada de 6 mg/kg foram 912 (523 a 1760) ng/mL e 7960 (5920 a 13300) ng·h/mL. As concentrações de lumasirana foram mensuráveis até 24 a 48 horas após a dose.

Distribuição

A ligação da lumasirana às proteínas é moderada a alta (77 to 85%) em concentrações clinicamente relevantes. Para um paciente adulto com HP1, a estimativa da população para o volume de distribuição aparente central (V_d/F) para a lumasirana é de 4,9 L. A lumasirana é distribuída principalmente para o fígado após administração subcutânea.

Metabolismo

A lumasirana é metabolizada por endo e exonucleases em oligonucleotídeos de comprimentos mais curtos. Estudos in vitro indicam que a lumasirana não sofre metabolismo pelas enzimas CYP450.

Eliminação

A lumasirana é eliminada do plasma principalmente por captação hepática, com apenas 7 a 26% da dose administrada recuperada na urina como lumasirana. A meia-vida terminal média (%CV) da lumasirana no plasma é de 5,2 (47,0%) horas. A estimativa da população para depuração plasmática

aparente foi de 26,5 L/h para um adulto típico de 70 kg. A depuração renal da lumasirana foi menor, e variou de 2,0 a 3,4 L/h.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações plasmáticas de lumasirana não refletem a extensão ou duração da atividade farmacodinâmica da lumasirana. A absorção rápida e direcionada da lumasirana pelo fígado resulta em rápido declínio nas concentrações plasmáticas. No fígado, a lumasirana exibe uma longa meia-vida, levando à manutenção do efeito farmacodinâmico durante o intervalo de dosagem mensal ou trimestral.

3.3 Populações especiais

Sexo e Raça

Nos estudos clínicos, não houve diferença na exposição plasmática ou farmacodinâmica da lumasirana com base no sexo ou raça.

Peso corporal

Em crianças com <20 kg, a C_{max} da lumasirana foi (2 vezes) maior devido à dose nominalmente mais alta de 6 mg/kg e à taxa de absorção mais rápida. Os regimes posológicos recomendados produziram AUC semelhante nos grupos de peso corporal estudados (6,2 a 110 kg).

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total > limite superior do normal [LSN] a $1,5 \times$ LSN ou aspartato aminotransferase [AST] > LSN) ou insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > $1,5$ a $3 \times$ LSN com qualquer AST) apresentaram exposição plasmática à lumasirana comparável e farmacodinâmica semelhante aos pacientes com função hepática normal. OXLUMO® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal leve (TFG 60 a <90 mL/min/1,73 m²) ou moderada (TFG 30 a <60 mL/min/1,73 m²) apresentaram exposição plasmática à lumasirana comparável com pacientes com função renal normal (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Em pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15 a <30 mL/min/1,73 m²), doença renal terminal (TFG <15 mL/min/1,73 m²) e pacientes em diálise, dentro da mesma categoria de peso corporal, foram observado C_{max} 1,8 a 3,6 vezes mais alto e ASC_0 1,6 a 3,1 vezes mais alta. Esses aumentos foram transitórios e não considerados clinicamente relevantes, uma vez que as concentrações plasmáticas caíram abaixo do nível de detecção em 24 a 48 horas, semelhante a pacientes sem insuficiência renal. A farmacodinâmica em pacientes com insuficiência renal (TFG <90 mL/min/1,73 m²), incluindo doença renal em estágio final (TFG <15 mL/min/1,73 m²) ou naqueles em diálise foi semelhante a pacientes com função renal normal (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²).

3.4 Idade

Pacientes pediátricos

A farmacocinética e a farmacodinâmica da lumasirana foram semelhantes em pacientes adultos e pediátricos.

Pacientes idosos

OXLUMO® não foi estudado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. A idade não foi uma covariável significativa na farmacocinética da lumasirana.

3.5 Dados de segurança pré-clínicos

Farmacologia/ Toxicologia Animal

Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos e macacos, nenhum órgão alvo de toxicidade foi identificado na dose mais alta testada [a exposição à AUC no plasma multiplica 76 e 260 vezes, respectivamente, quando comparada às exposições alcançadas na dose humana máxima recomendada (DHMR) de 6 mg/kg administrada a cada 3 meses (quando normalizada para 2mg/kg/mês)]. Baseado na ausência de achados em estudos não-clínicos, a lumasirana não é considerada como tendo um potencial imunoestimulador ou de imunotoxicidade. Um estudo de toxicidade em animais jovens não revelou achados relevantes.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade foram realizados em camundongos Tg-rasH2 e ratos Sprague Dawley. Não houve evidência de aumento da incidência de neoplasia em camundongo Tg-rasH2 transgênico após administração mensal repetida de lumasirana por 26 semanas em doses de 150, 500 ou 1500 mg/kg.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos, a lumasirana não foi carcinogênica até a dose mais elevada testada. Ratos Sprague Dawley receberam doses subcutâneas de 20, 55 ou 110 mg/kg de lumasirana uma vez a cada 4 semanas (4, 22 ou 53 vezes a exposição plasmática da dose humana máxima recomendada de manutenção normalizada, com base na AUC).

Genotoxicidade

A lumasirana não foi genotóxica em um ensaio *in vitro* de mutação bacteriana reversa (Ames), no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em cultura de linfócitos de sangue periférico humano ou no ensaio *in vivo* de micronúcleo em ratos.

Teratogenicidade

Em um estudo de desenvolvimento fetal de embriões em ratas prenhes, a lumasirana foi administrada por via subcutânea nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg/dia durante a organogênese (dias gestacionais 6-17). A administração de lumasirana não resultou em efeitos na sobrevivência fetal ou no peso corporal do embrião. As variações esqueléticas fetais relacionadas à lumasirana (ossificação bipartida do esterno e arcos cervicais deformados) não foram consideradas adversas e não foram observadas malformações fetais relacionadas à lumasirana. A dose de 30 mg/kg/dia em ratos é 45 vezes a DHMR para mulheres de 3 mg/kg/mês normalizada para 0,1 mg/kg/dia, com base na área da superfície corporal. Em um estudo de desenvolvimento fetal de embriões em coelhos fêmeas, a lumasirana foi administrada por via subcutânea nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg/dia durante a organogênese (dias gestacionais 7-19). Houve diminuições mínimas no consumo de alimentos e no peso corporal absoluto

materno em ≥ 3 mg/kg/dia. Não houve achados fetais relacionados à lumasirana identificados em doses de até 30 mg/kg/dia (90 vezes a DHMR normalizada com base na área da superfície corporal). Em um estudo de desenvolvimento pós-natal, a lumasirana administrada por via subcutânea em ratos fêmeas prenhes nos dias 7, 13, 19 de gestação e nos dias 6, 12, e 18 de lactação até o desmame em doses de até 50 mg/kg, não produziu toxicidade materna ou efeitos no desenvolvimento da ninhada.

Comprometimento da fertilidade

A administração de lumasirana em doses subcutâneas semanais de 0, 5, 15 e 50 mg/kg em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e continuando nas fêmeas no dia 6 da gestação presumida não resultou em efeitos adversos nos desfechos de fertilidade masculina e feminina avaliados.

Interações medicamentosas

Estudos clínicos: Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa. O uso concomitante de piridoxina (vitamina B6) não influenciou a farmacodinâmica ou a farmacocinética da lumasirana.

Estudos In Vitro: Estudos in vitro indicam que a lumasirana não é um substrato ou inibidor das enzimas do citocromo P450 (CYP). Não se espera que a lumasirana iniba ou induza as enzimas CYP ou module as atividades dos transportadores de medicamentos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXLUMO® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à lumasirana ou seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fertilidade, gestação e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de OXLUMO® na fertilidade humana. Não foi detectado impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos com animais.

Gestação

Categoria C de risco de gravidez

Não existem dados disponíveis sobre o uso de OXLUMO® em mulheres grávidas.

A necessidade clínica de OXLUMO® durante a gravidez deve ser considerada juntamente com os benefícios de saúde esperados para a mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos no feto causados pelo OXLUMO® ou pela condição materna subjacente.

Não foram observados efeitos adversos na gravidez ou desenvolvimento fetal embrionário relacionados ao OXLUMO® em ratos com 45 vezes e em coelhos com 90 vezes a dose máxima humana recomendada para mulheres.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Não existem dados sobre a presença de OXLUMO® no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite. O desenvolvimento e os benefícios de saúde da amamentação devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo OXLUMO® e quaisquer possíveis efeitos adversos no lactente amamentado a partir do uso do OXLUMO® ou da condição materna subjacente.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e usar máquinas

Não foram realizados estudos com OXLUMO® para avaliar os efeitos na capacidade de conduzir e operar máquinas durante o tratamento. Com base em dados químicos, não clínicos e clínicos, não há evidências de que o OXLUMO® possa afetar a condução ou operação de máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento/Medicamento

A lumasirana não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) e sua farmacocinética não deve ser influenciada por outros medicamentos.

A farmacocinética e a farmacodinâmica da lumasirana não são influenciadas pelo uso concomitante de piridoxina (vitamina B6).

Interações Medicamento/Alimento

Não aplicável.

Interferência laboratorial e diagnóstica

Não são conhecidas interferências nos testes laboratoriais ou de diagnóstico.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

OXLUMO® deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou no refrigerador (2°C a 8°C).

O prazo de validade do OXLUMO® é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

OXLUMO® é uma solução estéril, isenta de conservantes, límpida, incolor a amarela para injeção subcutânea.

OXLUMO® é fornecido em um frasco-ampola de vidro de uso único, com uma rolha de borracha revestida com fluoropolímero e uma tampa flip-off de alumínio contendo 0,5 mL de solução.

Inspecione visualmente se há partículas e descoloração. Não use se houver descoloração ou se houver partículas estranhas.

OXLUMO® está disponível em embalagens contendo um frasco-ampola de vidro de uso único para injetáveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Geral

Injeção para uso subcutâneo.

OXLUMO® deve ser administrado por um profissional de saúde.

A posologia recomendada de OXLUMO® consiste em doses progressivas seguidas de doses de manutenção, conforme apresentado na Tabela abaixo.

A dose é baseada no peso corporal.

OXLUMO® Regime posológico baseado no peso

Peso corporal	Dose Progressiva	Dose de manutenção (começando 1 mês após a última dose progressiva)
menos de 10 kg	6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses	3 mg/kg uma vez por mês, começando um mês após a última dose progressiva.
10 kg a menos de 20 kg	6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses	6 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando um mês após a última dose progressiva.
20 kg e acima	3 mg/kg uma vez por mês por 3 doses	3 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando um mês após a última dose progressiva.

Para pacientes em diálise

Administrar OXLUMO® após hemodiálise, se administrado em dias de diálise.

8.2 Dose perdida

Se uma dose for atrasada ou esquecida, administre OXLUMO® o mais rápido possível. Retome a dose prescrita mensal ou trimestralmente, a partir da dose administrada mais recentemente.

8.3 Outras populaçõesPacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. OXLUMO® não foi estudado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total \leq limite superior do normal [LSN] a 1,5 x LSN ou aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 x LSN, qualquer AST). OXLUMO® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (TFG <90 mL/min/1,73 m²), incluindo doença renal terminal ou aqueles em diálise.

8.4 Preparação e Administração

Apenas para uso subcutâneo.

OXLUMO® é uma solução estéril, livre de conservantes, límpida, incolor a amarela. É fornecido em um frasco-ampola de vidro para injetáveis de uso único, como uma solução pronta para uso que não requer reconstituição ou diluição adicional antes da administração.

Inspeção visualmente se há partículas e descoloração. Não use se houver descoloração ou se houver partículas estranhas.

Use técnica asséptica e siga as instruções abaixo:

- Calcule o volume necessário de OXLUMO® com base na dosagem recomendada baseada no peso do paciente.
- Divida as doses que requerem volumes superiores a 1,5 mL igualmente em várias seringas.
- Evite colocar OXLUMO® na ponta da agulha antes que a mesma esteja no espaço subcutâneo. Considere trocar a agulha antes da administração, se possível.
- Administre OXLUMO® com uma agulha estéril de calibre 25 a 31 gauges com um comprimento de agulha de 1/2" ou 5/8" para injeção subcutânea. Para volumes inferiores a 0,3 mL, recomenda-se uma seringa estéril de 0,3 mL.
- Administre a injeção subcutânea no abdômen, na coxa ou na lateral ou parte de trás dos braços. Alterne os locais de injeção. Não administrar em tecido cicatricial ou áreas avermelhadas, inflamadas ou edemaciadas.
- Se aplicar no abdômen, evite a área ao redor do umbigo.
- Se for necessária mais de uma injeção para uma única dose de OXLUMO®, os locais de injeção devem estar separados por pelo menos 2 cm.
- Descarte a porção não utilizada do medicamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados refletem estudos clínicos abertos e controlados por placebo em 98 pacientes com HP1, que inclui 71 pacientes pediátricos e 15 pacientes em diálise. Os pacientes variaram de uma idade de 4 meses a 61 anos na primeira dose. A duração mediana da exposição foi de 18,99 meses (intervalo de 2,8 a 34,7 meses). No geral, 92 pacientes foram tratados por pelo menos 6 meses, 78 pacientes por pelo menos 12 meses e 29 pacientes por pelo menos 24 meses.

No estudo randomizado, controlado por placebo, duplo cego (ILLUMINATE-A) em pacientes pediátricos e adultos com HP1 com idades entre 6 e 61 anos, 26 pacientes receberam OXLUMO® e 13 pacientes receberam placebo. Destes, 25 pacientes receberam tratamento ≥ 5 meses. A reação adversa mais comum (≥20%) relatada foi a reação no local da injeção. Todas as reações adversas não foram graves e nenhuma resultou na descontinuação do tratamento.

Em dois estudos de braço único em pacientes com HP1, ILLUMINATE B (pacientes <6 anos de idade) e ILLUMINATE-C (pacientes pediátricos e adultos com insuficiência renal grave, incluindo doença renal

OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

terminal e pacientes em hemodiálise), o perfil de segurança do OXLUMO® foi semelhante ao observado no ILLUMINATE-A.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas associadas à lumasirana obtidas em estudos clínicos estão tabuladas abaixo.

A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comuns ($\geq 1/10$)

Reações Adversas Relatadas para OXLUMO®		
Classe de Sistema de Órgão	Reação adversa	Frequência
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ^a	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reação no local de injeção ^b	Muito comum
^a Inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, desconforto abdominal e sensibilidade abdominal		
^b Inclui reação no local da injeção, eritema no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, inchaço no local da injeção, desconforto no local da injeção, descoloração no local da injeção, massa no local da injeção, endurecimento do local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, hematoma no local da injeção esfoliação no local da injeção.		

Reações no local da injeção

Nos estudos clínicos aberto e controlado por placebo, foram relatadas reações no local da injeção em 34 de 98 pacientes (35%) tratados com OXLUMO®, ocorrendo em 8% das injeções. Os sintomas mais comumente relatados foram eritema, edema, dor, hematoma, prurido e descoloração. As reações no local da injeção foram leves, transitórias e não resultaram na descontinuação do tratamento.

Dor abdominal

No estudo controlado com placebo, dor abdominal foi relatada em 1 de 13 (7,7%) pacientes tratados com placebo e 4 de 26 (15,4%) pacientes tratados com lumasirana. Nos estudos clínicos controlados com placebo e abertos, 16 de 98 pacientes (16,3%) relataram dor abdominal, incluindo dor abdominal superior ou inferior, desconforto abdominal ou sensibilidade abdominal. A maioria dos eventos foi leve, transitória e evoluiu sem tratamento. Nenhum resultou na descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

Em todos os estudos clínicos do programa de desenvolvimento da lumasirana incluindo pacientes com HP1 e voluntários saudáveis tratados com OXLUMO®, 7 de 120 (6%) dos indivíduos tratados com lumasirana apresentaram resultado positivo para anticorpos antifármaco (ADA). Os títulos de ADA eram baixos e geralmente transitórios, sem impacto nos perfis de eficácia, segurança, farmacocinética ou farmacodinâmica do OXLUMO®.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicado e usado corretamente, podem ocorrer eventos

adversos imprevisíveis e desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose com OXLUMO® em ensaios clínicos. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado conforme indicação médica quanto a sinais ou sintomas de efeitos adversos e receba tratamento adequado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de orientação adicional.

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.9361.0003

Farmacêutico Responsável:

Marcelo Chaves de Oliveira

CRF-GO 5339

Registrado e Importado por:

Specialty Pharma Goias Ltda,

Av Segunda avenida quadra 01B lote 48-E 6º andar sala 616-620

Aparecida De Goiania, Go, Brasil

CNPJ 31.731.807/0001-28.

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800-0474597

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Embalado por:

Sharp Packaging Services, LLC.

Allentown, Estados Unidos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/2023



OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2021	2201523/21-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/09/2020	3086829/20-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	07/06/2021	Texto inicial	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML
11/01/2023	0031156/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/01/2023	0031156/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	Dizeres Legais	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML
29/04/2022 14/02/2022	2637298/22-7 5050917/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/04/2022 14/02/2022	3738482022 5050917/22-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	06/03/2023	Indicação	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML
29/04/2022 14/02/2022	2637298/22-7 5050917/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/04/2022 14/02/2022	3739802022 5050917/22-1	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	06/03/2023	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Posologia e Modo de usar	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML
29/04/2022 14/02/2022	2637298/22-7 5050917/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	29/04/2022 14/02/2022	2637298/22-7 5050917/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	06/03/2023	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML

OXLUMO® (LUMASIRANA) – BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

							Posologia e Modo de usar Reações adversas		
08/03/2023	0234271/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/03/2023	0234271/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	Dizeres Legais	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	Características Farmacológicas	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5ML