

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrOXLUMO®

lumasiran pour injection

Solution, pour utilisation par voie sous-cutanée

94,5 mg/0,5 ml de lumasiran (sous forme de lumasiran sodique)

Produits divers pour le système digestif et le métabolisme

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Pays-Bas

Date d'approbation :

2025-06-19

Importé/distribué par :

Innomar Strategies Inc.

Oakville (Ontario)

L6L 0C4

Numéro de contrôle : 293368

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	2025-01
--	---------

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 Surdose	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	7
7 Mises en garde et précautions.....	8
Système immunitaire	8
Fonction rénale	8
Santé reproductive.....	8
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Grossesse.....	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants et adolescents.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 Effets indésirables	9

8.1	Aperçu des effets indésirables	9
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	11
9	Interactions médicamenteuses	11
9.4	Interactions médicament-médicament	11
9.5	Interactions médicament-aliment	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	11
10	Pharmacologie clinique	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique	12
10.4	Immunogénicité	14
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	15
Partie 2 : Renseignements scientifiques		16
13	Renseignements pharmaceutiques.....	16
14	Études cliniques	17
14.1	Études cliniques par indication	17
16	Toxicologie non clinique	24
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		27

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

OXLUMO (lumasiran) est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) pour abaisser les taux d'oxalate urinaire et plasmatique chez les patients pédiatriques et adultes.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'OXLUMO dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir les sections 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#), 7.1.3 [Enfants et adolescents](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#), et 14 [Études cliniques](#)).

On dispose de données limitées pour les patients âgés de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kilogrammes (kg). L'efficacité d'OXLUMO chez des patients âgés de moins de 6 ans atteints d'HP1 était fondée sur une étude à un seul groupe (voir la section 14 [Études cliniques](#)).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : les études cliniques portant sur OXLUMO n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans (voir les sections 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

2 Contre-indications

OXLUMO est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- OXLUMO (lumasiran) est destiné à un usage sous-cutané et doit être administré par un professionnel de la santé.
- Il est contenu dans un flacon à usage unique comme solution prête à utiliser qui ne nécessite aucune autre reconstitution ou dilution avant son administration.
- Une fois le flacon ouvert, l'utiliser immédiatement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le schéma posologique recommandé d'OXLUMO comprend des doses de charge (1 fois par mois

pour 3 doses) suivies de doses d'entretien (instaurées 1 mois après la dernière dose de charge), comme indiqué dans le Tableau 1.

La posologie dépend du poids corporel; une surveillance régulière du poids est donc recommandée.

Tableau 1 – Schéma posologique d'OXLUMO en fonction du poids

Poids corporel	Dose de charge	Dose d'entretien (instaurée 1 mois après la dernière dose de charge)
Moins de 10 kg	6 mg/kg 1 fois par mois pour 3 doses	3 mg/kg 1 fois par mois, instaurée 1 mois après la dernière dose de charge.
De 10 kg à moins de 20 kg	6 mg/kg 1 fois par mois pour 3 doses	6 mg/kg 1 fois tous les 3 mois (trimestriellement) : administrer la première dose d'entretien 1 mois après la dernière dose de charge, puis tous les trimestres par la suite.
20 kg et plus	3 mg/kg 1 fois par mois pour 3 doses	3 mg/kg 1 fois tous les 3 mois (trimestriellement) : administrer la première dose d'entretien 1 mois après la dernière dose de charge, puis tous les trimestres par la suite.

La dose du patient (en mg) et le volume (en ml) doivent être calculés comme suit :

Poids corporel du patient (kg) × dose (mg/kg) = quantité totale (mg) d'OXLUMO à administrer.

Quantité totale (mg) divisée par concentration (189 mg/ml) = volume total d'OXLUMO (ml) à injecter (voir la section 4.4 [Administration](#)).

Utilisation chez les enfants

La dose est basée sur le poids corporel. Aucune modification posologique supplémentaire n'est nécessaire pour les patients pédiatriques. On dispose de données limitées pour les patients de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg.

Utilisation chez les personnes âgées

OXLUMO n'a pas été étudié chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 ml/min/1,73 m²), y compris ceux atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous hémodialyse (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > limite supérieure de la normale [LSN] à 1,5 x LSN ou d'aspartate-aminotransférase [ASAT] > LSN) ou modérée (bilirubine totale de > 1,5 à 3 x LSN, peu importe le taux d'ASAT) (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Des données limitées sont disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). OXLUMO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire.

4.4 Administration

OXLUMO est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide et dont la couleur varie de l'incolore au jaune. Il est contenu dans un flacon à usage unique comme solution prête à utiliser qui ne nécessite aucune autre reconstitution ou dilution avant son administration. Inspecter visuellement la solution afin de détecter la présence de particules ou d'une décoloration. Ne pas l'utiliser s'il y a présence de toute particule ou décoloration.

Utiliser une technique aseptique.

- Calculer le volume d'OXLUMO nécessaire d'après la dose recommandée basée sur le poids (voir la section 4 [Posologie et administration](#)).
- Administrer OXLUMO avec une aiguille stérile de calibre 25 à 31 et de longueur de 13 mm (0,5 po) ou 16 mm (0,625 po) pour injection sous-cutanée. Pour les volumes inférieurs à 0,3 ml, une seringue stérile de 0,3 ml est recommandée.
- Le volume d'injection unique maximal acceptable est de 1,5 ml. Les doses qui nécessitent plus de 1,5 ml doivent être administrées en plusieurs injections afin de réduire au minimum l'inconfort potentiel au point d'injection en raison du volume d'injection. Séparer les volumes d'injection supérieurs à 1,5 ml en quantités égales dans plusieurs seringues.
- Éviter de porter OXLUMO au bout de l'aiguille avant que celle-ci pénètre dans l'espace sous-cutané. Si possible, envisager de changer l'aiguille avant l'administration.

- Faire l'injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le côté ou l'arrière de la partie supérieure du bras. Changer de site d'injection. Il ne faut jamais administrer une injection dans du tissu cicatrisé ou des zones érythémateuses (rouges), enflammées ou indurées.
 - Si l'injection est faite dans l'abdomen, éviter la zone autour du nombril.
 - S'il faut faire plus qu'une injection pour une seule dose d'OXLUMO, les sites d'injection doivent être éloignés les uns des autres d'au moins 2 cm.
 - Jeter tout médicament inutilisé.

Patients sous hémodialyse

Administrer OXLUMO après l'hémodialyse s'il est administré les jours de dialyse.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est retardée ou oubliée, administrer OXLUMO dès que possible. Reprendre l'administration mensuelle ou trimestrielle de la dose la plus récente.

5 Surdose

Aucun cas de surdose avec OXLUMO n'a été signalé dans les essais cliniques. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient selon l'indication médicale afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de lui administrer le traitement approprié.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution stérile 94,5 mg de lumasiran par 0,5 ml (189 mg/ml)	Acide phosphorique, eau pour injection, hydroxyde de sodium

OXLUMO est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin qui est lié de façon covalente à un ligand comprenant trois résidus de N-acétylgalactosamine (GalNAc) pour permettre l'acheminement du pARNi jusqu'aux hépatocytes.

OXLUMO est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide et dont la couleur varie de l'incolore au jaune. OXLUMO est fourni en solution de 0,5 ml dans un flacon de verre à usage

unique muni d'un bouchon de caoutchouc enduit de polymère fluoré et d'un capuchon de scellage amovible en aluminium.

OXLUMO est vendu dans des boîtes contenant un flacon à usage unique.

7 Mises en garde et précautions

Système immunitaire

Quelques patients traités par OXLUMO ont présenté des réactions d'hypersensibilité légères à modérées, incluant une urticaire qui s'est résolue sans arrêt du traitement (voir la section 8.5 [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Des précautions s'imposent et l'apparition de signes et symptômes d'hypersensibilité médicamenteuse doit être surveillée en cas d'administration d'OXLUMO à cette population.

Fonction rénale

OXLUMO entraîne une augmentation chronique et stable des taux plasmatiques de glycolate (voir la section 10.2 [Pharmacocinétique](#)). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale présentent un risque accru d'acidose métabolique. Le risque d'acidose métabolique associé à l'exposition prolongée à des taux plasmatiques plus élevés de glycolate chez ces patients est inconnu. Il faut faire preuve de prudence et effectuer une surveillance pour déceler les signes et symptômes d'acidose métabolique lorsqu'OXLUMO est administré à cette population.

Santé reproductive

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets d'OXLUMO sur la fertilité humaine. Lors des études réalisées chez des animaux, aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé (voir la section 16 [Toxicologie non clinique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation d'OXLUMO chez les femmes enceintes.

La nécessité clinique d'un traitement par OXLUMO pendant la grossesse doit être envisagée en prenant en compte les bienfaits de santé prévus pour la mère et les effets indésirables potentiels pour le fœtus que provoquerait OXLUMO ou la maladie sous-jacente de la mère.

Les études réalisées chez les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir la section 16 [Toxicologie non clinique](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence d'OXLUMO dans le lait maternel et ses effets sur l'enfant allaité ou sur la lactation. Il faut prendre en compte les bienfaits pour le développement

et la santé que procure l'allaitement, le besoin clinique de la mère pour le traitement par OXLUMO et les effets indésirables potentiels qu'OXLUMO ou la maladie maternelle sous-jacente pourraient avoir sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'OXLUMO ont été démontrées dans la population pédiatrique (voir les sections 4 [Posologie et administration](#), 10 [Pharmacologie clinique](#), et 14 [Études cliniques](#)). On dispose de données limitées pour les patients de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg.

7.1.4 Personnes âgées

OXLUMO n'a pas été étudié chez les patients de ≥ 65 ans (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données proviennent d'études cliniques ouvertes et contrôlées par placebo chez 98 patients atteints d'HP1, y compris 71 patients pédiatriques et 15 patients sous hémodialyse. Les patients étaient âgés de 4 mois à 61 ans à la première dose. Trois patients étaient âgés de moins de 1 an et quatre patients étaient âgés de 1 à moins de 2 ans. La durée médiane d'exposition était de 18,99 mois (intervalle de 2,8 à 34,7 mois). Au total, 92 patients ont été traités pendant au moins 6 mois, 78 patients, pendant au moins 12 mois et 29 patients, pendant au moins 24 mois.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Étude contrôlée par placebo

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu (ILLUMINATE-A) menée auprès de patients pédiatriques et d'adultes âgés de 6 à 61 ans atteints d'HP1, parmi lesquelles 26 patients ont reçu OXLUMO et 13 patients, le placebo. De ce nombre, 25 patients ont reçu le traitement pendant plus de 5 mois. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé (≥ 20 %) était une réaction au site d'injection. Tous les effets indésirables étaient bénins et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients traités par OXLUMO et qui sont survenus au moins 5 % plus fréquemment que chez les patients traités par placebo dans l'étude ILLUMINATE-A pendant la période de 6 mois à double insu

Classification par système et organe	Effets indésirables	OXLUMO n = 26 n (%)	Placebo n = 13 n (%)
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales ^a	4 (15)	1 (8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	10 (38)	0 (0)

^a Y compris des douleurs abdominales, des douleurs abdominales supérieures, des douleurs abdominales inférieures, de la gêne abdominale et de la sensibilité abdominale.

Dans le cadre de deux études à un seul groupe menées auprès de patients atteints d'HP1, soit ILLUMINATE-B (patients âgés de moins de 6 ans) et ILLUMINATE-C (patients pédiatriques et adultes atteints d'insuffisance rénale grave, y compris une insuffisance rénale terminale et des patients sous hémodialyse), le profil d'innocuité d'OXLUMO était semblable à celui observé dans l'étude ILLUMINATE-A.

Description de certains effets indésirables

Réactions au point d'injection (RPI)

Au cours des études cliniques ouvertes et contrôlées par placebo, des réactions au site d'injection ont été signalées chez 34 des 98 patients (35 %) traités par OXLUMO, survenant dans 8 % des injections. Les symptômes les plus souvent signalés étaient l'érythème, l'enflure, la douleur, l'hématome, le prurit et la décoloration. La majorité des RPI sont apparues dans les 1 à 3 jours suivant l'injection (avec une apparition allant du jour même de l'administration jusqu'à 29 jours après la dose la plus récente). Les RPI ont été légères et passagères et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Douleur abdominale

Au cours des études cliniques ouvertes et contrôlées par placebo, des douleurs abdominales ont été signalées chez 16 des 98 patients (16 %) traités par OXLUMO. L'effet indésirable associé aux douleurs abdominales comprenait des douleurs abdominales, des douleurs abdominales supérieures, des douleurs abdominales inférieures, de la gêne abdominale et de la sensibilité abdominale. La plupart des effets indésirables des douleurs abdominales étaient d'intensité légère, transitoires et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Innocuité à long terme

ILLUMINATE-A

L'exposition totale à OXLUMO pendant la période à double insu et la période de prolongation en ouvert allait jusqu'à 57 mois chez 39 patients, soit 165,7 patient-années. La durée médiane d'exposition à OXLUMO était de 55,0 mois. Le profil d'innocuité durant la période de prolongation en ouvert concordait généralement avec le profil d'innocuité connu d'OXLUMO observé durant la période à double insu contrôlée par placebo de l'étude.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tableau 4 – Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'OXLUMO après la commercialisation

Classification par système et organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Inconnue ^a

^a Les événements étant signalés à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas possible de déterminer de façon fiable la fréquence à partir des données disponibles.

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie. L'utilisation concomitante de pyridoxine (vitamine B6) n'a pas influencé la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique du lumasiran.

Le lumasiran n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et sa pharmacocinétique ne devrait pas être altérée par d'autres médicaments.

Des études *in vitro* indiquent que le lumasiran n'est pas un substrat ou un inhibiteur des enzymes du CYP.

Étant un GalNac-pARNi, le lumasiran ne devrait pas inhiber ou induire les enzymes du CYP ni moduler les activités des transporteurs de médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

OXLUMO est administré sous forme d'injection sous-cutanée, par conséquent, aucune interaction avec les aliments ne devrait se produire.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le lumasiran est un pARNi double brin qui réduit le taux de l'enzyme glycolate oxydase (GOX) en ciblant l'acide ribonucléique messenger (ARNm) de l'hydroxyacide oxydase 1 (*HAO1*) dans les hépatocytes par l'intermédiaire de l'interférence par ARN. La diminution du taux de l'enzyme GOX réduit la quantité de glyoxylate disponible, un substrat pour la production d'oxalate. Cela entraîne une réduction des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate, la cause sous-jacente des manifestations de la maladie chez les patients atteints d'HP1. L'enzyme GOX étant en amont de l'enzyme alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), le déficit à l'origine de la HP1, le mode d'action du lumasiran est indépendant de la mutation du gène *AGXT* sous-jacente codant l'AGT. On ne s'attend pas à ce qu'OXLUMO soit efficace contre l'hyperoxalurie primitive de type 2 (HP2) ou de type 3 (HP3), car son mode d'action n'affecte pas les voies métaboliques causant le HP2 et le HP3.

10.2 Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques d'OXLUMO ont été évalués chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'HP1 en fonction de différentes doses et fréquence d'administration. Des réductions dose-dépendantes des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate ont été observées, ce qui a permis de déterminer les schémas posologiques de charge et d'entretien recommandés en fonction du poids corporel. Avec les schémas posologiques recommandés, un début d'action rapide a été observé dans les deux semaines suivant la première dose et des réductions maximales des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate ont été observées à la fin de la phase de dose de charge. Les réductions maximales des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate se sont maintenues avec le schéma posologique d'entretien par la suite. Conformément au mode d'action du lumasiran, la suppression de l'activité de l'enzyme GOX a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de glycolate, indiquant ainsi l'engagement de la cible. Les taux plasmatiques de glycolate ont atteint un plateau à la fin de la phase de dose de charge.

Électrophysiologie cardiaque

Le lumasiran n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc chez les sujets en santé et les patients atteints d'HP1 ayant reçu OXLUMO jusqu'à 6 mg/kg (n = 52). OXLUMO n'a pas fait l'objet d'une étude exhaustive axée sur l'intervalle QT.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'OXLUMO ont été caractérisées en mesurant les concentrations plasmatiques et urinaires du lumasiran. Le lumasiran présentait une pharmacocinétique plasmatique approximativement linéaire et indépendante du temps après l'administration de doses sous-cutanées uniques allant de 0,3 à 6 mg/kg et de doses multiples de 1 et 3 mg/kg 1 fois par mois ou de 3 mg/kg et 6 mg/kg par trimestre. Aucune accumulation de lumasiran dans le plasma n'a été observée après l'administration répétée une fois par mois ou par trimestre.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lumasiran pour l'ensemble des études

Groupe de poids	Dose	Nombre de patients	C _{max} (ng/ml) Médiane (min., max.)	ASC _{0-last} (h*ng/ml) Médiane (min., max.)	T _{max} (h) Médiane (min., max.)	t _{1/2} (h) Médiane (min., max.)	CL (l/h) Médiane (min., max.)
Moins 10 kg	6 mg/kg	3	890 (678; 1 280)	6 270 (5 920; 8 510)	4,2 (2,0; 8,1)	5,5 ^a	5,6a
De ≥ 10 kg à < 20 kg	6 mg/kg	11	912 (523; 1 760)	8 110 (7 050; 13 300)	3,7 (1,9; 7,8)	4,5 (2,6; 10,3) ^b	9,1 (6,25; 10,2) ^b
20 kg et plus	3 mg/kg	18	518 (205; 2 280)	6 810 (2 890; 10 700)	4,0 (0,5; 12,0)	4,9 (1,4; 10,9) ^b	18,0 (9,89; 27,3) ^b

a n = 1

b n = 9

Absorption : Après administration sous-cutanée, le lumasiran est rapidement absorbé et le délai médian (intervalle) pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est de 4,0 (de 0,5 à 12) heures.

Distribution : La liaison aux protéines du lumasiran est de modérée à élevée (de 77 à 85 %) à des concentrations cliniquement importantes. Le volume de distribution du lumasiran chez l'humain a été extrapolé à partir de données précliniques intraveineuses. Dans la modélisation pharmacocinétique, on a estimé que le volume est de 4,9 l chez un patient adulte typique pesant 70 kg.

Le lumasiran est principalement distribué du plasma au foie après une administration sous-cutanée.

Métabolisme : Le lumasiran est métabolisé par des endonucléases et des exonucléases en oligonucléotides de plus courtes longueurs. Les études *in vitro* indiquent que le lumasiran n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450.

Élimination : Le lumasiran est principalement éliminé du plasma par capture hépatique, avec seulement de 7 à 26 % de la dose administrée récupérée dans l'urine sous forme de lumasiran. La demi-vie plasmatique terminale moyenne (% de CV) du lumasiran est de 5,2 (47,0 %) heures. L'estimation pour la population concernant la clairance plasmatique apparente était de 26,5 l/h chez un adulte typique de 70 kg. La clairance rénale du lumasiran était mineure et variait de 2,0 à 3,4 l/h.

Les concentrations plasmatiques ne reflètent pas l'étendue ou la durée de l'activité pharmacodynamique du lumasiran. Une capture rapide et ciblée du lumasiran par le foie entraîne une diminution rapide des concentrations plasmatiques. Dans le foie, le lumasiran présente une longue demi-vie, ce qui entraîne le maintien de l'effet pharmacodynamique sur

l'intervalle posologique mensuel ou trimestriel.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les données chez les enfants de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg sont limitées. Chez les enfants de moins de 20 kg, la C_{max} du lumasiran était deux fois plus élevée en raison de la dose nominalement plus élevée de 6 mg/kg et du débit d'absorption plus rapide. La pharmacodynamique du lumasiran était semblable chez les enfants (âgés de 4 mois à 17 ans) et chez les adultes, malgré les concentrations plasmatiques transitoirement plus élevées chez les enfants de moins de 20 kg, en raison de la distribution rapide et prédominante du lumasiran dans le foie.
- **Personnes âgées** : OXLUMO n'a pas été étudié chez les patients de ≥ 65 ans.
- **Sexe** : au cours des études cliniques, aucune différence n'a été observée quant à l'exposition plasmatique ou pharmacodynamique du lumasiran en fonction du sexe.
- **Insuffisance hépatique** : données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > limite supérieure de la normale [LSN] à $1,5 \times \text{LSN}$ ou d'aspartate-aminotransférase [ASAT] > LSN) ou d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > $1,5$ à $3 \times \text{LSN}$, peu importe le taux d'ASAT) qui ont présenté une exposition plasmatique comparable au lumasiran et des paramètres pharmacodynamiques semblables à ceux des patients ayant une fonction hépatique normale. OXLUMO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale** : les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) présentaient une exposition plasmatique comparable au lumasiran à celle des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à < 30 ml/min/1,73 m²), d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²) et les patients sous hémodialyse, dans la même catégorie de poids corporel, une C_{max} de 1,8 à 3,6 fois plus élevée et une ASC_{0-last} de 1,6 à 3,1 fois plus élevée ont été observées. Ces augmentations étaient transitoires et n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes, car les concentrations plasmatiques ont diminué sous le seuil de détection dans les 24 à 48 heures, comme chez les patients qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale. La pharmacodynamique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 90 ml/min/1,73 m²), y compris l'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²), ou ceux sous dialyse était semblable à celle des patients dont la fonction rénale était normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).
- **Poids corporel** : les schémas posologiques recommandés ont entraîné une C_{max} jusqu'à deux fois plus élevée chez les enfants de moins de 20 kg, tandis que l'ASC₀₋₂₄ était semblable pour tous les poids corporels étudiés (de 6,2 à 110 kg).

10.4 Immunogénicité

Dans l'ensemble des études cliniques menées dans le cadre du programme de développement d'OXLUMO, qui incluaient des patients atteints d'HP1 et des volontaires en bonne santé ayant

reçu OXLUMO, 7 personnes sur 120 (6 %) ayant reçu le lumasiran avaient développé des anticorps anti-médicament (AAM). En général, la présence d'AAM a été transitoire et les titres étaient faibles.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Température :

Entreposer à une température comprise entre 2 °C et 30 °C.

Conserver le flacon d'OXLUMO dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

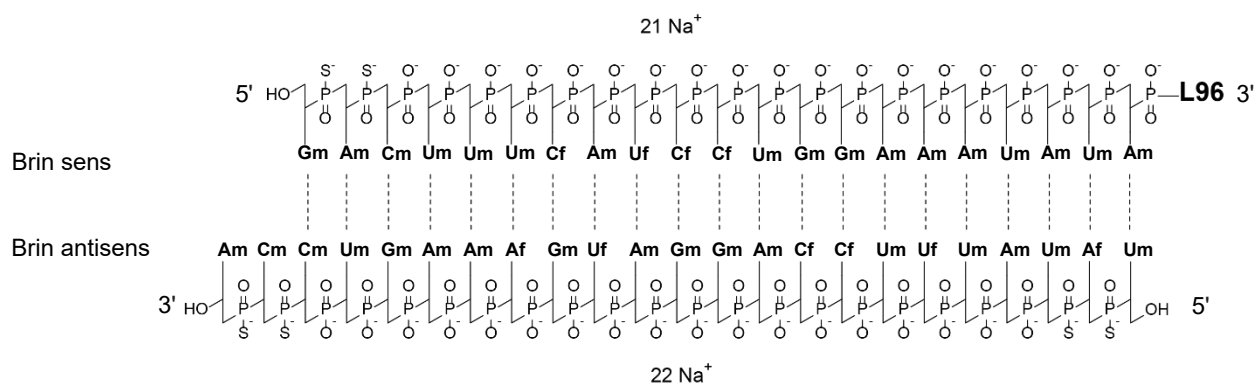
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lumasiran sodique

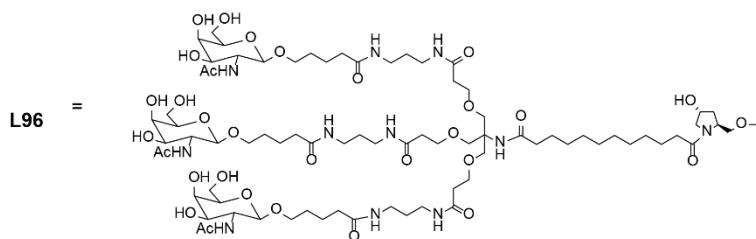
Formule moléculaire et masse moléculaire du lumasiran : la formule moléculaire du lumasiran est $C_{530}H_{712}F_{10}N_{173}O_{320}P_{43}S_6$ et sa masse moléculaire est de 16 340,54 Da.

Formule moléculaire et masse moléculaire du lumasiran sodique : la formule moléculaire du lumasiran sodique est $C_{530}H_{669}F_{10}N_{173}O_{320}P_{43}S_6Na_{43}$ et sa masse moléculaire est de 17 285,76 Da.

Structure/formule développée :



(Af = adénine, Cf = cytosine, Uf = uracile) = ribonucléosides 2'-F
(Am = adénine, Cm = cytosine, Gm = guanine, Um = uracile) = ribonucléoside 2'-OMe
O⁻ = phosphodiester
S⁻ = thiophosphorique
Les lignes pointillées indiquent des paires de bases Watson-Crick.



L96 = GalNAc triantennaire (N-acétylgalactosamine)

Propriétés physicochimiques :

- La substance pharmacologique (lumasiran sodique) est une poudre blanche à jaune pâle
- La solubilité de la substance pharmacologique (lumasiran sodique) dans l'eau a été déterminée comme d'au moins 387 mg/ml
- pH d'une solution à 1 % dans 50 mM de KCl : 5,0 à 8,0

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Hyperoxalurie primitive de type 1

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'HP1

Étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ILLUMINATE-A	Étude de phase 3 comprenant 2 périodes : • Période de 6 mois, à répartition aléatoire (2:1), contrôlée par placebo, à double insu (période d'analyse principale) • Période de prolongation (jusqu'à 54 mois)	• Période à double insu : Placebo ou lumasiran à raison de 3 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg q3m* • Période de prolongation : Les patients recevant le placebo sont passés au lumasiran à raison de 3 mg/kg qmx3; puis 3 mg/kg q3m*. • Les patients recevant le lumasiran ont continué de recevoir le médicament à raison de 3 mg/kg q3m.	Lumasiran : 26 Placebo : 13	14,9 (de 6 à 61) ans	Homme (66,7 %) Femme (33,3 %)

Étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ILLUMINATE-B	Étude de phase 3 comprenant 2 périodes : • Période d'analyse principale de 6 mois à un seul groupe • Période de prolongation (jusqu'à 54 mois)	Lumasiran à : • < 10 kg : 6 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg qm • De 10 à < 20 kg : 6 mg/kg qmx3; puis, 6 mg/kg q3m • ≥ 20 kg : 3 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg q3m	Lumasiran : 18	51,4 (de 4 à 74) mois	Homme (44,4 %) Femme (55,6 %)
ILLUMINATE-C	Étude de phase 3 comprenant 2 périodes : • Période d'analyse principale de 6 mois à un seul groupe • Période de prolongation (jusqu'à 54 mois)	Lumasiran à : • < 10 kg : 6 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg qm • De 10 à < 20 kg : 6 mg/kg qmx3; puis, 6 mg/kg q3m • ≥ 20 kg : 3 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg q3m	Lumasiran : 21	8,0 (de 0 à 59) ans	Homme (57,1 %) Femme (42,9 %)
DI = double insu; qm = une fois par mois; q3m = tous les 3 mois; qmx3 = 1 fois par mois pendant 3 mois consécutifs (c.-à-d. au jour 1, au mois 1 et au mois 2). * Les patients ont reçu 3 doses de charge du médicament à l'étude administrées 1 fois par mois (au jour 1, au mois 1 et au mois 2) suivies de la première dose d'entretien au mois 3, puis tous les 3 mois.					

L'efficacité d'OXLUMO a été démontrée dans le cadre d'une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'HP1 (ILLUMINATE-A), dans une étude clinique à un seul groupe menée chez des patients âgés de moins de 6 ans atteints de HP1 (ILLUMINATE-B), et dans une étude clinique à un seul groupe menée chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'HP1 présentant une maladie rénale avancée, y compris des patients sous hémodialyse (ILLUMINATE-C).

ILLUMINATE-A

Au total, 39 patients atteints d'HP1 ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir des doses sous-cutanées d'OXLUMO ou de placebo pendant la période à double insu de 6 mois, contrôlée par placebo. Des patients âgés de 6 ans et plus ayant un DFGe

≥ 30 ml/min/1,73 m² ont été inclus et ont reçu 3 doses de charge de 3 mg/kg d'OXLUMO ou de placebo administrées 1 fois par mois, suivies de doses d'entretien trimestrielles de 3 mg/kg d'OXLUMO ou de placebo (voir la section 4 [Posologie et administration](#)). Après la période de traitement à double insu de 6 mois, les patients, y compris ceux qui ont initialement reçu le placebo, ont commencé une période de prolongation avec l'administration d'OXLUMO pendant une durée allant jusqu'à 54 mois.

Pendant la période à double insu de 6 mois, contrôlée par placebo, 26 patients ont reçu OXLUMO et 13, le placebo. L'âge médian des patients à la première dose était de 14,9 ans (intervalle de 6,1 à 61,0 ans), 66,7 % étaient de sexe masculin et 76,9 % étaient d'origine caucasienne. L'excrétion médiane urinaire de l'oxalate sur 24 heures corrigée en fonction de la surface corporelle (SC) au départ était de 1,72 mmol/24 h/1,73 m², le rapport médian oxalate urinaire/créatinine urinaire au départ était de 0,21 mmol/mmol et le taux plasmatique médian d'oxalate au départ était de 13,1 µmol/l. Dans l'ensemble, 33,3 % des patients présentaient une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 48,7 % présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) et 18 % présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²). Les groupes sous OXLUMO et le placebo étaient équilibrés au début de l'étude en ce qui concerne l'âge, le niveau d'oxalate urinaire et le DFGe.

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de réduction par rapport aux valeurs initiales de l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures corrigée en fonction de la surface corporelle calculée en moyenne au cours des mois 3 à 6.

ILLUMINATE-B

Au total, 18 patients ont été traités par OXLUMO lors d'une étude multicentrique à un seul groupe menée chez des patients atteints d'HP1 (ILLUMINATE B). L'étude comptait des patients âgés de moins de 6 ans avec un DFGe > 45 ml/min/1,73 m² chez les patients âgés de 12 mois et plus, et une créatinine sérique normale chez les patients âgés de moins de 12 mois.

À la première dose, 3 patients pesaient moins de 10 kg, 12 pesaient de 10 kg à moins de 20 kg et 3 pesaient 20 kg ou plus. Les patients pesant moins de 10 kg ont reçu 6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois, suivis de doses d'entretien mensuelles de 3 mg/kg d'OXLUMO, les patients pesant de 10 kg à moins de 20 kg ont reçu 6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois, suivis de doses d'entretien trimestrielles de 6 mg/kg d'OXLUMO et les patients pesant 20 kg ou plus ont reçu 3 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois, suivis de doses d'entretien trimestrielles de 3 mg/kg d'OXLUMO. L'âge médian des patients à la première dose était de 51,4 mois (intervalle de 4 à 74 mois), 55,6 % étaient de sexe féminin et 88,9 % étaient d'origine caucasienne. Le rapport médian oxalate urinaire/créatinine urinaire au départ était de 0,47 mmol/mmol.

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de réduction par rapport au départ du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire (moyenne au cours des mois 3 à 6).

ILLUMINATE-C

Au total, 21 patients ont été recrutés et traités par OXLUMO dans le cadre d'une étude

multicentrique en cours à un seul groupe menée chez des patients atteints d'HP1 et d'une maladie rénale avancée ($\text{DFGe} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ chez des patients âgés de 12 mois et plus et présentant un taux élevé de créatinine sérique chez des patients âgés de moins de 12 mois), y compris des patients sous hémodialyse. ILLUMINATE-C comprend 2 cohortes : la cohorte A, composée de 6 patients qui n'avaient pas besoin d'hémodialyse au moment de l'inscription à l'étude, et la cohorte B, comprenant 15 patients qui recevaient un schéma stable d'hémodialyse. Les patients ont reçu le schéma posologique recommandé d'OXLUMO en fonction du poids corporel (voir la section 4 [Posologie et administration](#)).

L'âge médian des patients à la première dose était de 8,9 ans (intervalle de 0 à 59 ans), 57,1 % étaient de sexe masculin et 76,2 % étaient d'origine caucasienne. Pour les patients de la cohorte A, le taux plasmatique médian d'oxalate était de $57,94 \mu\text{mol/l}$. Pour les patients de la cohorte B, le taux plasmatique médian d'oxalate était de $103,65 \mu\text{mol/l}$ au début de l'étude.

Résultats de l'étude

Tableau 7 – Résultats des études ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B et ILLUMINATE-C pour l'HP1

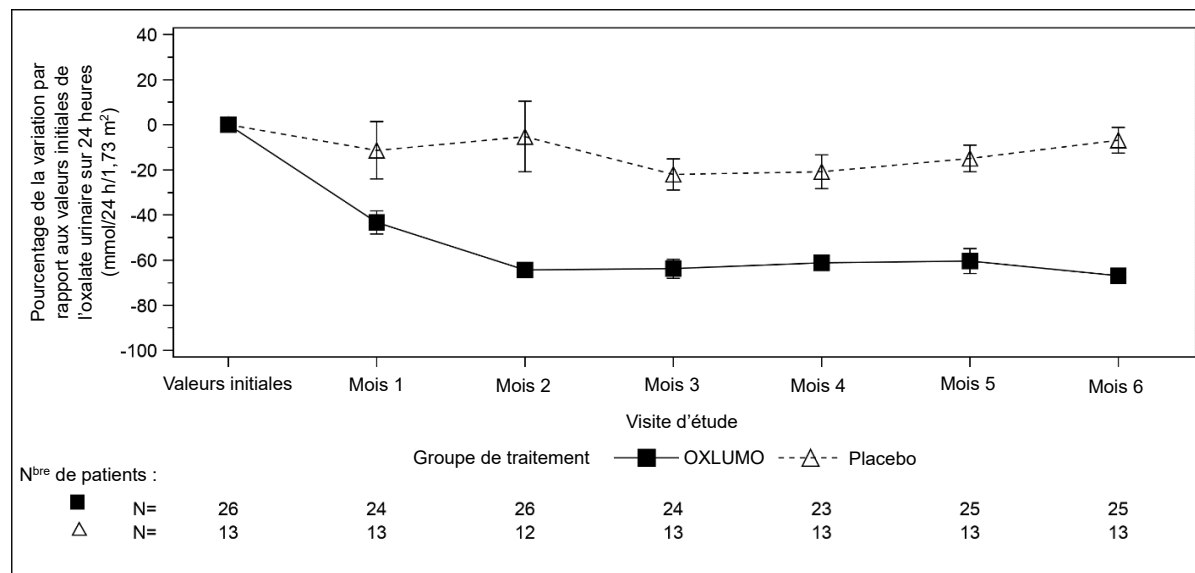
Étude	Paramètres d'évaluation principaux	OXLUMO % de réduction de la moyenne des MC* (IC à 95 %)	Placebo % de réduction de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Entre les groupes % de différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)
ILLUMINATE-A	Pourcentage de réduction par rapport aux valeurs initiales de l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures corrigée en fonction de la surface corporelle (calculée en moyenne au cours des mois 3 à 6)	65,4 % (59,5; 71,3)	11,8 % (4,1; 19,5)	53,5 % (44,8; 62,3) $p < 0,0001$
ILLUMINATE-B	Pourcentage de réduction par rapport aux valeurs initiales du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire (moyenne au cours des mois 3 à 6)	72,0 % (66,4; 77,5)	S.O.	S.O.
ILLUMINATE-C	Pourcentage de	Cohorte A :	S.O.	S.O.

Étude	Paramètres d'évaluation principaux	OXLUMO % de réduction de la moyenne des MC* (IC à 95 %)	Placebo % de réduction de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Entre les groupes % de différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)
	réduction de l'oxalate plasmatique du début de l'étude au mois 6 (moyenne des mois 3 à 6)	33,3 % (-15,2; 81,8) Cohorte B : 42,4 % (34,2; 50,7)		
S.O. = sans objet * MC = moindres carrés				

ILLUMINATE-A

OXLUMO a été associé à une réduction du pourcentage de la moyenne des moindres carrés (MC) cliniquement significative de 65,4 % (IC à 95 % : 59,5; 71,3) de l'oxalate urinaire sur 24 heures par rapport aux valeurs initiales, comparativement à 11,8 % (IC à 95 % : 4,1; 19,5) dans le groupe placebo, ce qui correspond à une différence moyenne statistiquement significative entre les groupes de 53,5 % (IC à 95 % : 44,8; 62,3; $p < 0,0001$). Les réductions de l'oxalate urinaire observées chez les patients traités par OXLUMO étaient rapides et soutenues, comme indiqué dans la Figure 1.

Figure 1 – ILLUMINATE-A: pourcentage de la variation par rapport aux valeurs initiales de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la surface corporelle au mois 6 (période à double insu de 6 mois, contrôlée par placebo)



Abréviations : ETM = erreur type de la moyenne; m = mois.

Les résultats sont représentés sous forme de moyenne ($\pm$ ETM) du pourcentage de la variation par rapport aux valeurs initiales.

Au mois 6, une proportion plus élevée de patients traités par OXLUMO présentaient des taux normaux ou presque normaux d'oxalate urinaire sur 24 heures corrigés en fonction des valeurs initiales ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) par rapport aux patients sous placebo, comme indiqué dans le Tableau 8. Les taux plasmatiques d'oxalate ont diminué pendant la période à double insu de 6 mois chez les patients traités par OXLUMO.

Tableau 8 – ILLUMINATE-A : résultats des critères d'évaluation secondaires sur la période de 6 mois à double insu et contrôlée par placebo

Paramètres d'évaluation	OXLUMO (n = 26)	Placebo (n = 13)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Proportion de patients présentant des taux d'oxalate urinaire sur 24 heures égaux ou inférieurs à la LSN [‡]	0,52 (0,31; 0,72) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,52 (0,23; 0,70) [¶]	0,001 [#]
Proportion de patients présentant des taux d'oxalate urinaire sur 24 heures égaux ou inférieurs à $1,5 \times \text{LSN}$ [‡]	0,84 (0,64; 0,95) [§]	0 (0; 0,25) [§]	0,84 (0,55; 0,94) [¶]	< 0,0001 [#]
Abréviations : LSN = limite supérieure de la normale; ETM = erreur type de la moyenne. Les résultats sont basés sur un dosage par chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). [‡] LSN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m ² pour l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la surface corporelle. [§] IC à 95 % basé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson. [¶] Calculé à l'aide de la méthode de Newcombe basée sur le score de Wilson. [#] La valeur <i>p</i> est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la surface corporelle ($\leq 1,70$ vs $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m ²).				

Au cours de la période de prolongation, 78,3 % (18/23) des patients du groupe lumasiran/lumasiran ont présenté une quasi-normalisation ($< 1,5 \times \text{LSN}$) et 47,8 % (11/23) des patients ont atteint une normalisation ($< \text{LSN}$) des taux d'oxalate urinaire sur 24 heures au mois 54.

Les réductions du taux d'oxalate sur 24 heures corrigé en fonction de la surface corporelle ont été maintenues avec la poursuite du traitement par le lumasiran dans la période de prolongation en ouvert. Des réductions en pourcentage moyennes ($\pm$ erreur type de la moyenne) par rapport aux valeurs initiales de -54,0 % (6,5) au mois 60/fin de l'étude et de -55,6 % (4,9) au mois 54 ont été observées dans les groupes lumasiran/lumasiran (n = 19) et placebo/lumasiran (n = 6), respectivement.

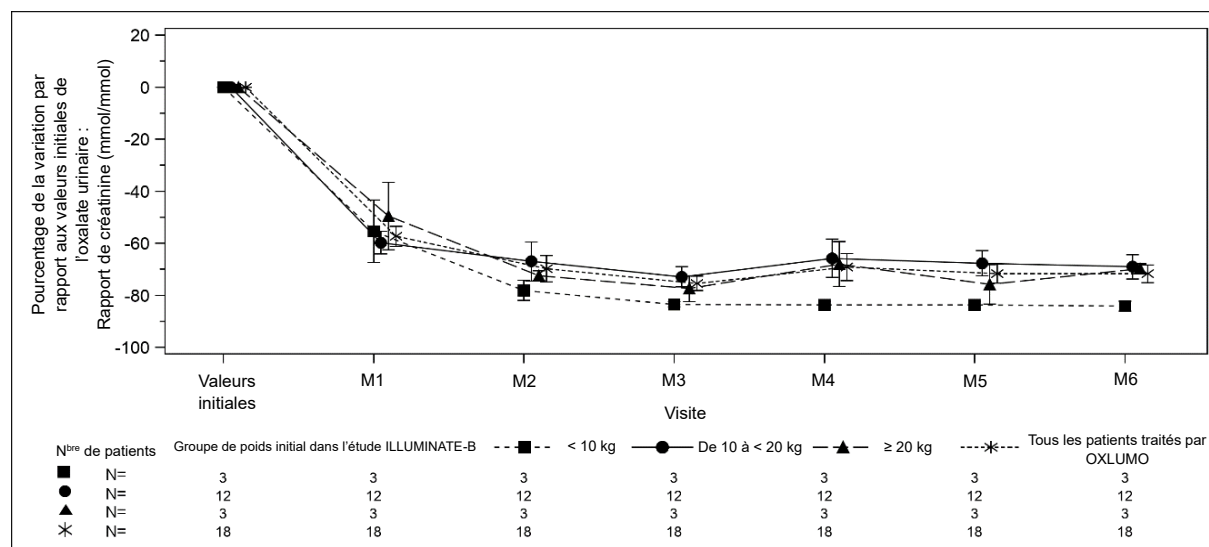
Pendant toute la période de prolongation, le DFGe est resté relativement stable chez les patients recevant le lumasiran.

ILLUMINATE-B

Au cours de l'analyse principale à 6 mois, les patients traités par OXLUMO ont obtenu un pourcentage de réduction des moindres carrés de 72,0 % (IC à 95 % : 66,4; 77,5) du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire par rapport au départ (moyenne du mois 3 jusqu'au mois 6), le paramètre d'évaluation principal. OXLUMO a été associé à des réductions rapides et soutenues du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire (Figure 2), qui étaient similaires dans toutes les strates de poids.

Le pourcentage de réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate a été maintenu par la poursuite du traitement par le lumasiran jusqu'au mois 12 et était cohérent avec les données de l'étude ILLUMINATE-A.

Figure 2 – ILLUMINATE-B : pourcentage de la variation par rapport aux valeurs initiales du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire au mois 6



Abréviations : ETM = erreur type de la moyenne; m = mois.

Les résultats sont représentés sous forme de moyenne ($\pm$ ETM) du pourcentage de la variation par rapport aux valeurs initiales.

Au mois 6, 9 patients sur 18 ont atteint une quasi-normalisation ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), y compris 1 patient ayant atteint une normalisation ($\leq \text{LSN}$) du rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire.

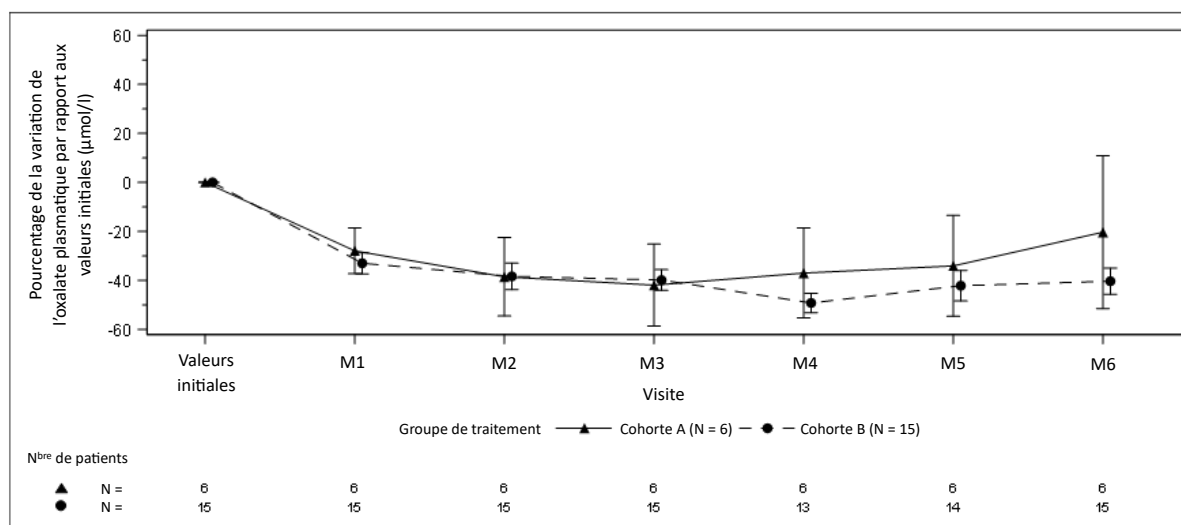
Une réduction de la moyenne des moindres carrés de l'oxalate plasmatique de 31,7 % (IC à 95 % : 23,9; 39,5) a été observée entre le début de l'étude et le mois 6 (moyenne du mois 3 au mois 6). Au cours de la période de 6 mois, le DFGe est demeuré stable.

ILLUMINATE-C

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le pourcentage de la variation de l'oxalate plasmatique entre le début de l'étude et le mois 6 (moyenne du mois 3 au mois 6) pour la cohorte A (N = 6) et le pourcentage de la variation de l'oxalate plasmatique avant la dialyse du début de l'étude au mois 6 (moyenne du mois 3 au mois 6) pour la cohorte B (N = 15).

Au cours de la période d'analyse principale de 6 mois, les patients des deux cohortes ont présenté une réduction de l'oxalate plasmatique dès le mois 1. Dans la cohorte A, la réduction en pourcentage des taux plasmatiques d'oxalate du début de l'étude au mois 6 (moyenne du mois 3 au mois 6) correspondait à une différence de la moyenne des moindres carrés de 33,3 % (IC à 95 % : -15,2; 81,8), et dans la cohorte B, cette réduction correspondait à une différence de la moyenne des moindres carrés de 42,4 % (IC à 95 % : 34,2; 50,7).

Figure 3 – ILLUMINATE-C : Pourcentage de la variation de l'oxalate plasmatique par rapport aux valeurs initiales à chaque visite pendant la période d'analyse principale



Abréviations : ETM = erreur type de la moyenne; m = mois.

Les résultats sont représentés sous forme de moyenne ($\pm$ ETM) du pourcentage de la variation par rapport aux valeurs initiales.

Pour la cohorte A, les valeurs initiales sont définies comme la moyenne de tous les échantillons d'oxalate plasmatique prélevés avant la première dose de lumasiran; pour la cohorte B, les valeurs initiales sont définies comme les quatre derniers échantillons d'oxalate plasmatique prélevés avant la première dose de lumasiran. Dans la cohorte B, seuls les échantillons d'avant dialyse sont utilisés.

Dans la cohorte A, le DFGe moyen (ET) était de 19,85 (9,6) ml/min/1,73 m² au début de l'étude et de 16,43 (9,8) ml/min/1,73 m² au mois 6.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : dans les études de toxicité à doses répétées, des changements microscopiques (p. ex., caryomégalie et vacuolisation hépatocellulaire) et une diminution des taux de fibrinogène ont été observés, principalement chez les rats à des doses ≥ 20 mg/kg, et les taux de cholestérol ont légèrement augmenté à des doses ≥ 50 mg/kg. Une légère augmentation de l'activité des phosphatases alcalines a été observée chez les rats mâles (à 200 mg/kg) et chez les singes mâles (doses ≥ 30 mg/kg).

Cancérogénicité : le lumasiran n'a pas eu d'effet carcinogène chez les rats Sprague Dawley après l'administration mensuelle par voie sous-cutanée pendant au moins 94 semaines (chez les mâles) et au moins 88 semaines (chez les femelles) de doses de 20, 55 ou 110 mg/kg (3, 9 ou 18 fois la dose d'entretien maximale recommandée chez l'homme normalisée en fonction de la surface corporelle).

Le lumasiran n'a pas eu d'effet carcinogène chez les souris Tg-rasH2 transgéniques après l'administration mensuelle par voie sous-cutanée pendant 26 semaines de doses de 150, 500 ou 1 500 mg/kg.

Génotoxicité : le lumasiran n'était pas génotoxique. Le lumasiran n'était pas mutagène selon l'épreuve *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) jusqu'à 5 000 µg/plaque pour cinq souches bactériennes. Le lumasiran n'était pas clastogène selon l'épreuve *in vitro* d'aberration chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique humain cultivés à des concentrations allant jusqu'à 500 µg/ml, ni selon l'épreuve *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse de rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Toxicité pour la reproduction et le développement : dans des études sur le développement embryofœtal, le lumasiran a été administré une fois par jour par voie sous-cutanée à des rates et des lapines enceintes à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg pendant l'organogénèse (jours de gestation 6 à 17 pour les rates et 7 à 19 pour les lapines). On a observé pour les deux espèces des diminutions minimales de la consommation alimentaire et du poids corporel maternel absolu à une dose ≥ 3 mg/kg/jour. Le lumasiran n'a pas été détecté dans les fœtus de l'une ou l'autre espèce et aucun effet sur la survie embryofœtale ou le poids corporel du fœtus n'a été observé. Cependant, dans les fœtus de rat, des anomalies squelettiques (p. ex., ossification bipartite des sternèbres et arcades cervicales déformées) ont été observées à la dose de 30 mg/kg. Dans les fœtus de lapin, des anomalies viscérales et squelettiques (p. ex., côtes détachées, mandibules fusionnées) ont été observées à des doses faibles, soit de 3 mg/kg et 10 mg/kg. Les mécanismes derrière les anomalies observées demeurent inconnus pour les deux espèces.

Au cours d'une étude de développement périnatale et postnatale, le lumasiran administré par voie sous-cutanée aux rates enceintes aux jours de gestation 7, 13 et 19 et aux jours de lactations 6, 12 et 18 par sevrage à des doses de jusqu'à 50 mg/kg n'a entraîné aucune toxicité maternelle et aucun effet sur le développement de la progéniture.

Toxicologie particulière : le lumasiran n'est pas considéré comme ayant un potentiel d'immunostimulateur ou d'immunotoxicité, en raison de l'absence de résultats dans les études non cliniques. Il est à noter qu'OXLUMO a été détecté dans le sperme des lapins aux doses de 3 mg/kg et de 30 mg/kg. Une augmentation des corps résiduels atypiques (corps basophiles et globulaires) a été observée dans les tubes séminifères des souris mâles Tg-rasH2 aux doses ≥ 500 mg/kg, mais aucun changement dégénératif ou atrophique n'a été observé.

Toxicité juvénile : chez les rats juvéniles, un taux de silençage par ARNm de l'*HAO1* d'environ 90 % a été observé au jour 33 après la naissance par rapport aux valeurs initiales, aux doses ≥ 10 mg/kg. Une diminution minimale à légère de la concentration de fibrinogène (de -13 % à -40 % selon le type de méthode) a été observée chez les deux sexes aux doses ≥ 10 mg/kg et une augmentation minimale à modérée de la concentration de glucose aux doses ≥ 30 mg/kg a été

observée.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{PR}**OXLUMO®**

lumasiran pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OXLUMO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**OXLUMO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert OXLUMO :

OXLUMO est utilisé pour réduire les taux d'oxalate dans l'urine et le sang chez les adultes et les enfants atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1).

Comment fonctionne OXLUMO :

L'HP1 est une maladie qui est caractérisée par une production excessive d'une substance appelée « oxalate » par le foie. L'oxalate est éliminé par les reins et par l'urine.

Le lumasiran, la substance active d'OXLUMO, diminue la quantité d'une enzyme appelée « glycolate oxydase » produite par le foie. La glycolate oxydase est l'une des enzymes que le foie utilise pour produire de l'oxalate. En diminuant la quantité de cette enzyme, le foie produit moins d'oxalate et les taux d'oxalate dans l'urine et le sang diminuent également. Cela peut aider à réduire les effets de l'HP1.

Les ingrédients d'OXLUMO sont :

Ingrédients médicinaux : lumasiran sodique

Ingrédients non médicinaux : acide phosphorique, hydroxyde de sodium et eau pour injection

OXLUMO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution pour injection : 94,5 mg / 0,5 ml de lumasiran (sous forme de lumasiran sodique)

N'utilisez pas OXLUMO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au lumasiran ou à l'un des autres ingrédients du médicament. Si vous n'êtes pas certain, communiquez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OXLUMO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes rénaux graves. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état pour déceler tout signe d'accumulation d'acide dans votre corps (acidose métabolique);
- si vous êtes sous hémodialyse;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si OXLUMO nuira à votre enfant à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Votre professionnel de la santé et vous devez décider si les bienfaits de l'allaitement sont plus importants que les risques pour votre bébé. Ces risques sont dus au fait que ce médicament pourrait passer dans le lait maternel et on ne sait pas l'effet que celui-ci pourrait avoir sur le bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec OXLUMO :

Les interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues pour le moment.

Comment utiliser OXLUMO :

- OXLUMO vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Il est administré par injection sous la peau. C'est ce qu'on appelle une « injection sous-cutanée ». Il sera administré dans la région de votre estomac (abdomen), de votre cuisse ou le côté ou l'arrière de la partie supérieure de votre bras. Le site d'injection changera.
- Vous recevrez vos premières doses (doses de charge) une fois par mois pendant 3 mois. Vous commencerez l'administration de la dose d'entretien un mois après la dernière dose de charge.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la quantité d'OXLUMO à vous administrer. Votre dose dépendra de votre poids corporel. Votre professionnel de la santé ajustera votre dose à mesure que votre poids change.

Vous recevrez vos premières doses (doses de charge) une fois par mois pendant 3 mois. Vous

commencerez ensuite l'administration de la dose d'entretien un mois après votre dernière dose de charge.

Poids corporel	Dose de charge 3 premiers mois (pour 3 doses)	Dose d'entretien Instaurée 1 mois après la dernière dose de charge (4 ^e dose et doses ultérieures)
Moins de 10 kg	6 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois	3 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois
De 10 kg à moins de 20 kg	6 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois	6 mg par kg de votre poids, 1 fois tous les 3 mois
20 kg ou plus	3 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois	3 mg par kg de votre poids, 1 fois tous les 3 mois

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OXLUMO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué un rendez-vous où vous deviez recevoir une injection, mentionnez-le à votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OXLUMO :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OXLUMO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Rougeur, douleurs, démangeaisons ou enflure au site d'injection
- Douleurs ou gêne à l'estomac

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Hypersensibilité (réaction allergique) : éruption cutanée,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères	Dans tous les cas	
démangeaisons, irritation de la gorge, larmolements			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- *En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou*
- *En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.*

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver le produit à une température comprise entre 2 °C et 30 °C.
- Conserver le flacon d'OXLUMO dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption inscrite sur la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Les médicaments ne devraient pas être jetés avec les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur OXLUMO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (<https://www.alnylam.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 256-9526.

Le présent feuillet a été rédigé par Alnylam Netherlands B.V.

Dernière révision : 2025-06-19