

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}OXLUMO™

lumasiran pour injection

Solution, 94,5 mg/0,5 mL de lumasiran (sous forme de lumasiran sodique), injection sous-cutanée

Produits divers pour le système digestif et le métabolisme

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

Date d'approbation initiale :
03 mars 2022

Importé/distribué par :
Innomar Strategies Inc.
Oakville (Ontario)
L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : 254883

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.1 Interactions médicament-médicament	10
9.2 Interactions médicament-aliment	10

9.3	Interactions médicament-plante médicinale	10
9.4	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	10
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1	Mode d'action.....	10
10.2	Pharmacodynamie	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		15
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	15
14	ESSAIS CLINIQUES.....	16
14.1	Essais cliniques par indication	16
14.3	Immunogénicité	22
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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 chez les patients pédiatriques et adultes.

1.1 Enfants

Enfants (< 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 [Dose recommandée et modification posologique](#), 7.1.3 [Enfants](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#), et 14 [ESSAIS 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 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 [Dose recommandée et modification posologique](#) et 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

OXLUMO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, ou à un des ingrédients de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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 Dose recommandée et modification posologique

Le schéma posologique recommandé d'OXLUMO comprend des doses de charge suivies de doses d'entretien, comme indiqué dans le tableau 1.

La dose est basée sur le poids corporel.

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
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)
20 kg et plus	3 mg/kg 1 fois par mois pour 3 doses	3 mg/kg 1 fois tous les 3 mois (trimestriellement)

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

Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Des données cliniques limitées sont disponibles concernant 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) ou les patients sous dialyse (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Insuffisance hépatique

Aucune modification 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 particulières et états pathologiques](#)). 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.
- 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 le médicament inutilisé.

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 SURDOSAGE

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/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

Rénal

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 : potentiel chez la femme et l'homme

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 Femmes enceintes

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

L'innocuité et l'efficacité d'OXLUMO ont été démontrées chez les patients pédiatriques (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), et 14 [ESSAIS 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 77 patients atteints d'HP1 (y compris 56 patients pédiatriques). Les patients étaient âgés de

4 mois à 61 ans à la première dose. Deux patients étaient âgés de moins de 1 an et deux patients étaient âgés de 1 à moins de 2 ans. La durée médiane d'exposition était de 9,1 mois (intervalle de 1,9 à 21,7 mois). Au total, 58 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et 18 patients, pendant au moins 12 mois.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 ($\geq 20\%$) 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

Classe par système et par organe	Effets indésirables	OXLUMO n = 26 n (%)	Placebo n = 13 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	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 d'une étude à un seul groupe (ILLUMINATE-B) menée auprès de patients de < 6 ans atteints d'HP1, le profil d'innocuité observé était semblable à celui observé dans l'étude ILLUMINATE-A.

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Au cours des études cliniques ouvertes et contrôlées par placebo, des réactions au site

d'injection ont été signalées chez 25 des 77 patients (33 %) traités par OXLUMO, survenant dans 10 % des injections. Les symptômes les plus souvent signalés étaient l'érythème, la douleur, le prurit et l'enflure. La majorité des réactions au site d'injection 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 réactions au site d'injection 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 12 des 77 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 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.

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.

9.2 Interactions médicament-aliment

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

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.4 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit 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 messager (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 4 – 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	5,6 ^a
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							

Abréviations : NC = non calculé; PK = pharmacocinétique.

* Le Vd est établi en fonction d'un adulte type de 70 kg selon l'estimation PK de population des données regroupées chez des sujets et des patients en bonne santé.

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 $1,5 \times$ LSN ou d'aspartate-aminotransférase [ASAT] $>$ LSN) ou d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ $1,5$ à $3 \times$ 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 et une pharmacodynamique similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²). Des données cliniques limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à $<$ 30 mL/min/1,73 m²), une insuffisance rénale terminale (DFGe $<$ 15 mL/min/1,73 m²) ou pour les patients sous dialyse.
- **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).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température :

Conserver 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

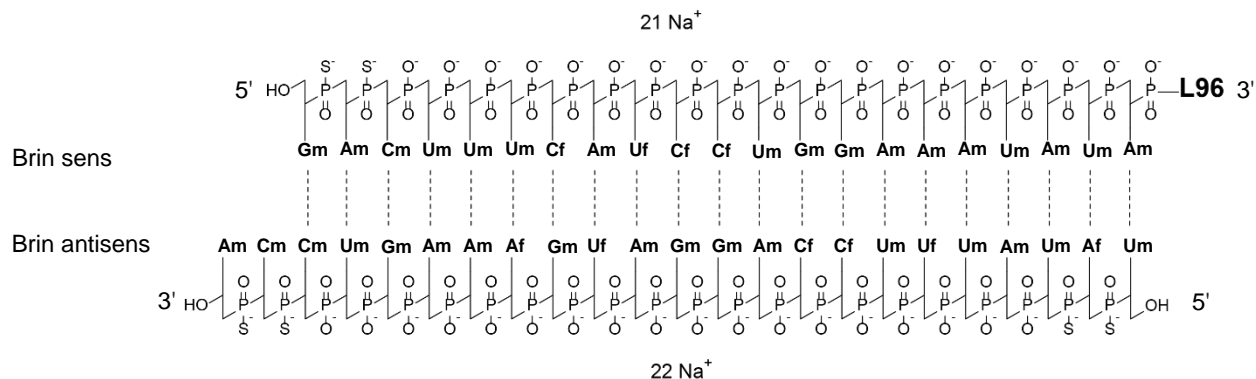
Substance pharmaceutique

Nom propre/nom usuel : lumasiran sodique

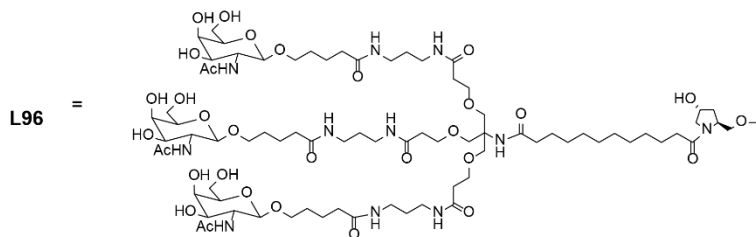
Formule moléculaire et masse moléculaire du lumasiran : la formule moléculaire du lumasiran est $C_{530}H_{712}F_{10}N_{173}O_{320}P_{43}S_6$ et sa masse moléculaire est de 16 340,54 Da.

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.

Formule de structure :



(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 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hyperoxalurie primitive de type 1

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

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour l'HP1

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ILLUMINATE-A	<p>Étude de phase 3 comprenant 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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)	<p>Période à double insu : Placebo ou lumasiran à raison de 3 mg/kg qmx3; puis, 3 mg/kg q3m*</p> <p>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.</p>	<p>Lumasiran : 26 Placebo : 13</p>	14,9 (de 6 à 61) ans	<p>Homme (66,7 %) Femme (33,3 %)</p>

ILLUMINATE-B	Étude de phase 3 comprenant 2 périodes : <ul style="list-style-type: none"> • Période d'analyse principale de 6 mois à un seul groupe • Période de prolongation (jusqu'à 54 mois) 	Lumasiran à : <ul style="list-style-type: none"> • < 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 %)
<p>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).</p> <p>* 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.</p>					

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) et dans le cadre d'une étude clinique à un seul groupe menée chez des patients âgés de moins de 6 ans atteints de HP1 (ILLUMINATE-B).

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 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).

Résultats de l'étude

Tableau 6 – Résultats des études ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B pour l'HP1

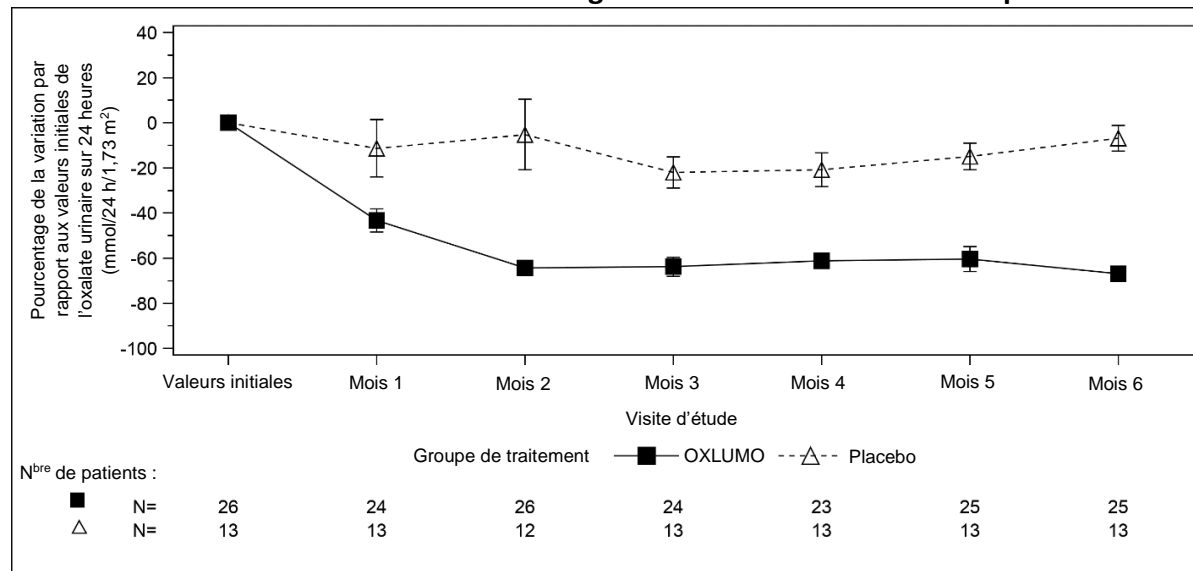
Étude	Paramètres d'évaluation principaux	OXLUMO % de réduction de la moyenne des MC* (IC à 95 %)	Placebo % de réduction de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Entre les groupes % de différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)
ILLUMINATE-A	Pourcentage de réduction par rapport aux valeurs initiales de l'excrétion 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.

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



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 ($\leq 1,5 \times$ LSN) par rapport aux patients sous placebo, comme indiqué dans le tableau 7.

Tableau 7 – 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 p
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 $1,5 \times$ 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 m² 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 p 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 m²).

Au cours de la période de prolongation, 87,5 % (21/24) des patients du groupe lumasiran/lumasiran ont atteint une quasi-normalisation (< 1,5 x LSN) et 37,5 % (9/24) des patients ont atteint une normalisation (< LSN) des taux d'oxalate urinaire sur 24 heures au mois 12.

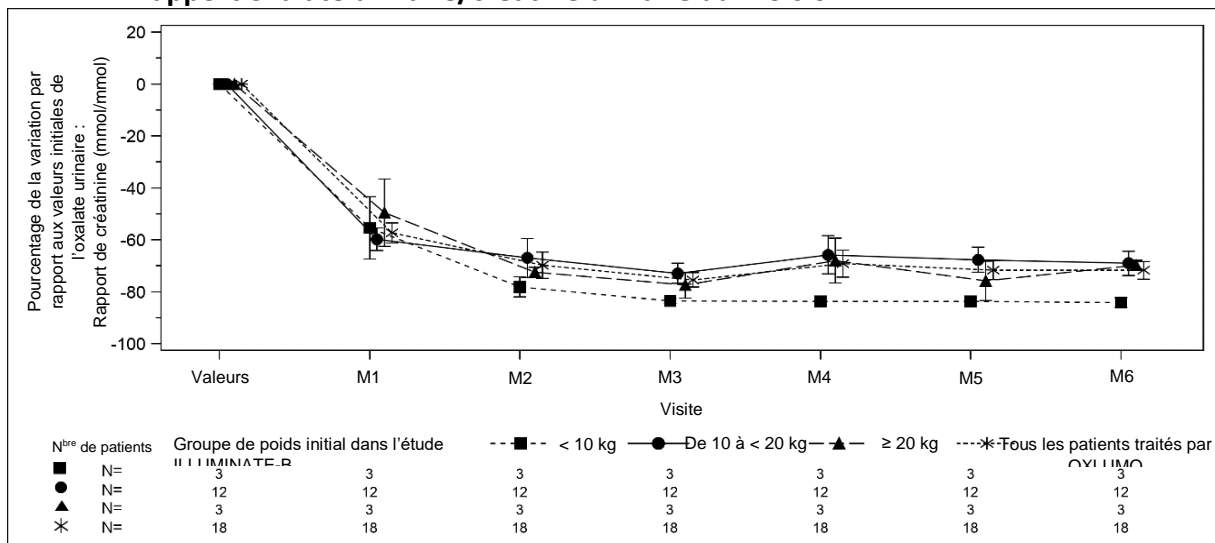
Les taux réduits d'oxalate observés pendant la période à double insu ont été maintenus jusqu'au mois 12. Le DFGe a été évalué au cours des périodes à double insu et de prolongation pendant un total de 12 mois et est demeuré stable chez les patients ayant reçu OXLUMO.

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 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/créatine urinaire au mois 6



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

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

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

Au cours de la période de 6 mois, le DFGe est demeuré stable.

14.3 Immunogénicité

Dans l'ensemble des études cliniques menées dans le cadre du programme de développement d'OXLUMO, incluant des patients atteints d'HP1 et des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose d'OXLUMO, 6 personnes sur 100 (6 %) traitées par lumasiran ont été déclarées positives aux anticorps anti-médicament (AAM). Les titres d'AAM étaient bas et généralement passagers.

La détection de la formation d'anticorps est étroitement dépendante de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, l'incidence observée des résultats positifs à un dosage d'anticorps (dont des anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la méthodologie de dosage, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, la prise concomitante de médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites plus haut et de l'incidence de la formation d'anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

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 souris hémizygotés Tg-rasH2 aux doses de 1 500 mg/kg et moins.

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 $\mu\text{g}/\text{plaque}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ni selon l'épreuve *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse de rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Toxicologie 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 \geq 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 \geq 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 \geq 10 mg/kg et une augmentation minimale à modérée de la concentration de glucose aux doses \geq 30 mg/kg a été observée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{PR}OXLUMO™

lumasiran pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre OXLUMO et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'OXLUMO.

Pour quoi OXLUMO est-il utilisé?

OXLUMO est utilisé pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) chez les patients adultes et pédiatriques.

Comment OXLUMO agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients d'OXLUMO?

Ingrédients médicinaux : lumasiran (sous forme de lumasiran sodique)

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

OXLUMO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection : 94,5 mg/0,5 mL

Ne prenez pas OXLUMO 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 de prendre OXLUMO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si OXLUMO nuira à votre enfant à naître;
- 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 les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OXLUMO :

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

Comment prendre 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.

Poids corporel inférieur à 10 kg

- Dose de charge : 6 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois, pendant 3 mois.
- Dose d'entretien : 3 mg par kg de votre poids, 1 fois tous les mois.

Poids corporel de 10 kg à moins de 20 kg

- Dose de charge : 6 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois, pendant 3 mois.
- Dose d'entretien : 6 mg par kg de votre poids, 1 fois tous les 3 mois.

Poids corporel de 20 kg et plus

- Dose de charge : 3 mg par kg de votre poids, 1 fois par mois, pendant 3 mois.
- Dose d'entretien : 3 mg par kg de votre poids, 1 fois tous les 3 mois.

Surdosage :

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 ou votre centre antipoison régional, 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à 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.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

Très courants :

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

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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- 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.

Entreposage :

- 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 davantage au sujet d'OXLUMO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le [site Web du fabricant](https://www.alnylam.ca/fr) (<https://www.alnylam.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 256-9526.

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

Dernière révision : 03 mars 2022