

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque mL de solution contient du lumasiran sodique équivalant à 189 mg de lumasiran.

Chaque flacon contient 94,5 mg de lumasiran dans 0,5 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7 ; osmolalité : 240 à 360 mOsm/kg).

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Oxlumo est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hyperoxalurie.

#### Posologie

Oxlumo est administré par injection sous-cutanée. La dose recommandée d'Oxlumo consiste en 3 doses d'attaque administrées une fois par mois suivies de doses d'entretien commençant un mois après la dernière dose d'attaque, comme indiqué dans le tableau 1. La posologie est calculée d'après le poids corporel.

La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit :

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

Quantité totale (mg) divisée par la concentration (189 mg/mL) = volume total du médicament (mL) à injecter.

**Tableau 1 : Schéma posologique d'Oxlumo basé sur le poids**

Poids corporel	Dose d'attaque	Dose d'entretien (commençant un mois après la dernière dose d'attaque)
moins de 10 kg	6 mg/kg une fois par mois pour 3 doses	3 mg/kg une fois par mois, commençant un mois après la dernière dose d'attaque
10 kg à moins de 20 kg	6 mg/kg une fois par mois pour 3 doses	6 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle), commençant un mois après la dernière dose d'attaque
20 kg et plus	3 mg/kg une fois par mois pour 3 doses	3 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle), commençant un mois après la dernière dose d'attaque

#### Patients sous hémodialyse

En cas d'administration d'Oxlumo les jours de dialyse, l'administrer après l'hémodialyse.

#### Oubli de dose

En cas de retard ou d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration de la dose mensuelle ou trimestrielle prescrite doit reprendre à partir de la dose la plus récente.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisants hépatiques*

Oxlumo n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une hausse passagère de la bilirubine totale (bilirubine totale  $> 1,0$  à  $1,5 \times$  LSN). La prudence s'impose dans le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), y compris une insuffisance rénale terminale (IRT), ou étant sous dialyse. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une IRT et étant sous dialyse, et ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

Chez les patients âgés de moins de 1 an, les données disponibles sont limitées. Ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique.

- Le volume requis d'Oxlumo doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids, comme indiqué dans le tableau 1.
- Si la dose est supérieure à 0,5 mL (94,5 mg), plusieurs flacons seront nécessaires.
- Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples (dose totale répartie à volume

égal entre les seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection.

- Vérifier qu'il n'y a pas de médicament sur l'embout de l'aiguille avant de l'introduire dans l'espace sous-cutané.
- Ce médicament doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse.
- Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection.
- Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rougies, enflammées ou enflées.

Oxlumo doit être administré par un professionnel de santé. Pour connaître les instructions avant administration du médicament, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale sévère ou terminale

Le traitement par lumasiran augmente les taux plasmatiques de glycolate, ce qui peut augmenter le risque d'acidose métabolique ou d'aggravation d'une acidose métabolique préexistante chez les patients présentant une maladie rénale sévère ou terminale. Ces patients doivent donc être surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme d'acidose métabolique.

#### Insuffisance hépatique modérée ou sévère

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, il existe un risque de diminution de l'efficacité. Par conséquent, l'efficacité doit être surveillée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### Excipient (teneur en sodium)

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée (voir rubrique 5.2).

#### Administration concomitante avec la pyridoxine

L'administration concomitante de pyridoxine n'a pas eu d'influence significative sur la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique du lumasiran.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de lumasiran chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de ce médicament peut être envisagée pendant la grossesse en tenant compte des bénéfices escomptés pour la santé de la femme et des risques potentiels pour le fœtus.

## Allaitement

On ne sait pas si le lumasiran est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Oxlumo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du lumasiran sur la fertilité humaine. Aucun impact sur la fertilité masculine ou féminine n'a été détecté dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Oxlumo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une réaction au site d'injection (35 %).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables associés au lumasiran dans les études cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon les termes préférentiels (TP) dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales <sup>a</sup>	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection <sup>b</sup>	Très fréquent

a Notamment douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures, douleurs abdominales inférieures, gêne abdominale et sensibilité abdominale.

b Notamment réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, gêne au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection, masse au site d'injection, induration au site d'injection, rash au site d'injection, ecchymoses au site d'injection, hématomes au site d'injection et exfoliation au site d'injection.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### Réactions au site d'injection

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo et menées en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 34 patients sur 98 (34,7 %). Les symptômes les plus fréquemment rapportés incluaient l'érythème, la tuméfaction, la douleur, l'hématome, le prurit et une coloration anormale. La majorité des réactions au site d'injection a débuté le jour de l'administration,  $< 2\%$  des réactions au site d'injection survenant au moins 5 jours après l'administration. Les réactions au site d'injection étaient généralement légères, réversibles en deux jours, et n'ont entraîné aucune interruption ou suspension du traitement.

### Douleurs abdominales

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des douleurs abdominales ont été rapportées chez 1 patient sur 13 (7,7 %) sous placebo et 4 patients sur 26 (15,4 %) sous lumasiran. Dans les études contrôlées contre placebo et menées en ouvert, 16 patients sur 98 (16,3 %) ont rapporté des douleurs abdominales, dont des douleurs abdominales supérieures ou inférieures, une gêne abdominale ou une sensibilité abdominale. La plupart des cas étaient bénins, passagers et réversibles sans traitement. Aucun n'a nécessité l'interruption du traitement.

### Immunogénicité

Chez les patients atteints de HP1 et les volontaires sains ayant reçu Oxlumo dans les études cliniques, 7 sujets sur 120 (5,8 %) ont été testés positifs aux anticorps anti-médicament (AAM). Les titres d'AAM étaient bas et généralement passagers, sans impact sur les profils d'efficacité, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du médicament.

### Population pédiatrique

Le profil de sécurité du lumasiran était similaire chez les patients pédiatriques (âgés de 4 mois à 17 ans) et les patients adultes atteints de HP1.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient selon les indications médicales afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX18.

### Mécanisme d'action

Le lumasiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) en ciblant l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène de l'hydroxyacide oxydase 1 (*HAOI*) dans les hépatocytes par interférence ARN. La diminution des taux de l'enzyme GO réduit la quantité de glyoxylate disponible, un substrat pour la production d'oxalate. Cela entraîne une réduction des taux d'oxalate urinaires et plasmatiques, la cause sous-jacente des manifestations de la maladie chez les patients atteints de HP1. L'enzyme GO étant en amont de l'enzyme déficiente alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) à l'origine de la HP1, le mécanisme d'action du lumasiran est indépendant de la mutation du gène *AGXT* sous-jacente.

### Efficacité clinique

L'efficacité du lumasiran a été étudiée dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, menée en double aveugle chez des patients de 6 ans et plus atteints de HP1 (ILLUMINATE-A), dans une étude clinique à bras unique chez des patients de moins de 6 ans atteints de HP1

(ILLUMINATE-B) et dans une étude clinique à bras unique chez des patients pédiatriques et adultes atteints de HP1 présentant une maladie rénale de stade avancé, y compris des patients sous hémodialyse (ILLUMINATE-C).

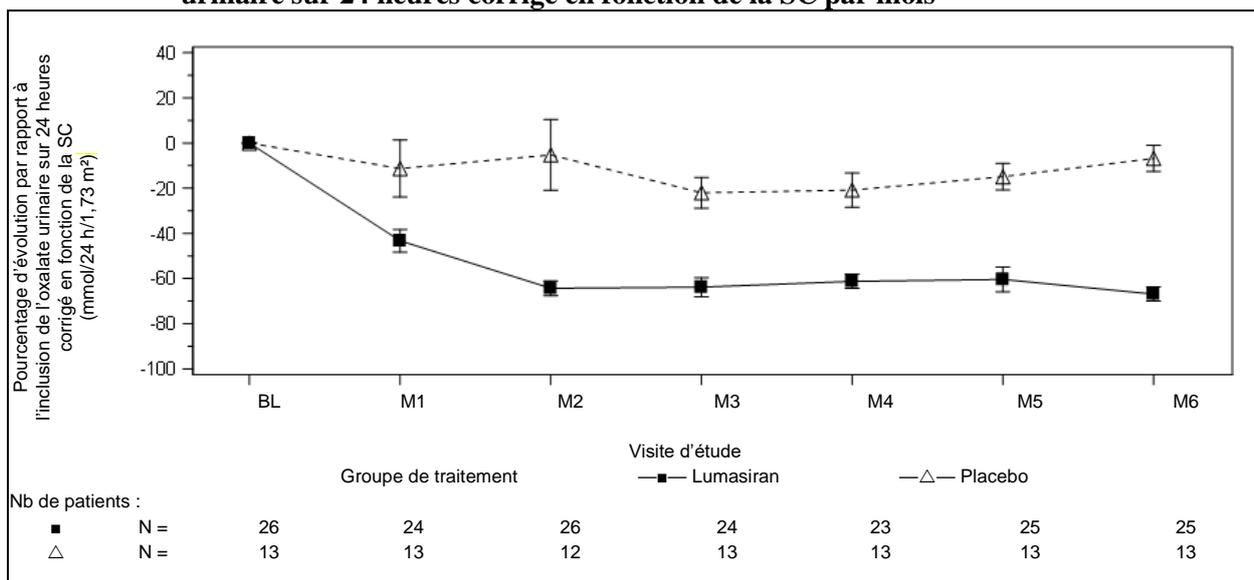
### ILLUMINATE-A

En tout, 39 patients atteints de HP1 ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir des doses sous-cutanées de lumasiran ou de placebo pendant la période contrôlée contre placebo en double aveugle de 6 mois. Des patients de 6 ans et plus avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été inclus et ont reçu 3 doses d'attaque de 3 mg/kg de lumasiran ou de placebo administrées une fois par mois, suivies de doses d'entretien trimestrielles de 3 mg/kg de lumasiran ou de placebo (voir rubrique 4.2). Après la période de traitement en double aveugle de 6 mois, les patients, y compris ceux initialement affectés au groupe placebo, sont entrés dans une période d'extension avec l'administration de lumasiran.

Pendant la période contrôlée contre placebo en double aveugle de 6 mois, 26 patients ont reçu le lumasiran et 13 le placebo. L'âge médian des patients à la première dose était de 14,9 ans (6,1 à 61,0 ans) ; 66,7 % étaient de sexe masculin et 76,9 % étaient d'origine caucasienne. L'excrétion urinaire médiane sur 24 heures de l'oxalate corrigée en fonction de la surface corporelle (SC) à l'inclusion était de 1,72 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, le ratio médian oxalate urinaire/créatinine urinaire à l'inclusion était de 0,21 mmol/mmol et le niveau médian d'oxalate plasmatique à l'inclusion était de 13,1  $\mu$ mol/L. Dans l'ensemble, 33,3 % des patients avaient une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 48,7 % présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 18 % présentaient une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Parmi les patients inclus dans l'étude, 84,6 % ont rapporté des antécédents de calculs rénaux symptomatiques et 53,8 % ont rapporté des antécédents de néphrocalcinose à l'inclusion. Les bras de traitement étaient équilibrés à l'inclusion en termes d'âge, de niveau d'oxalate urinaire et de DFGe.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion de l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures corrigée en fonction de la SC et moyennée sur les mois 3 à 6. Le lumasiran était associé à une réduction statistiquement significative de 65,4 % de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC, contre 11,8 % dans le groupe placebo, ce qui correspond à une différence de 53,5 % (IC à 95 % : 44,8 – 62,3 ;  $p < 0,0001$ ). Conformément au critère d'évaluation principal, une réduction de 60,5 % du ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire a été observée à 6 mois dans le bras lumasiran, contre une augmentation de 8,5 % dans le bras placebo. En outre, les patients traités par lumasiran présentaient une réduction rapide et durable de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC, comme indiqué dans la Figure 1.

**Figure 1 : ILLUMINATE-A : Pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC par mois**



Abréviations : BL = inclusion ; SC = surface corporelle ; M = mois ; ETM = écart-type de la moyenne.  
Les résultats sont représentés sous forme de moyenne ( $\pm$  ETM) du pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion.

À 6 mois, une proportion plus élevée de patients traités par lumasiran présentait des niveaux normaux ou quasi normaux d'oxalate urinaire sur 24 heures corrigés en fonction de la SC ( $\leq 1,5 \times$  LSN) par rapport aux patients sous placebo, comme indiqué dans le tableau 3.

**Tableau 3 : ILLUMINATE-A : Résultats des critères d'évaluation secondaires sur la période contrôlée de 6 mois, contre placebo, menée en double aveugle**

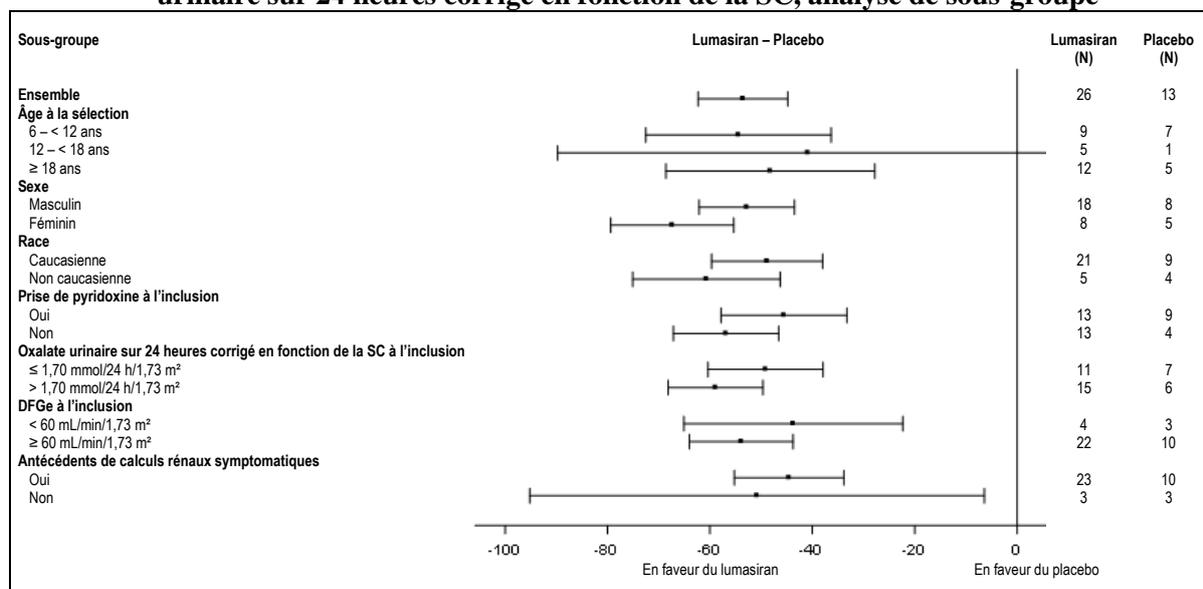
Critères d'évaluation	Lumasiran (N = 26)	Placebo (N = 13)	Différence thérapeutique (IC à 95 %)	Valeur de p
Proportion de patients avec des niveaux d'oxalate urinaire sur 24 heures inférieurs ou égaux à la LSN <sup>‡</sup>	0,52 (0,31 – 0,72) <sup>§</sup>	0 (0 – 0,25) <sup>§</sup>	0,52 (0,23 – 0,70) <sup>¶</sup>	0,001 <sup>#</sup>
Proportion de patients avec des niveaux d'oxalate urinaire sur 24 heures inférieurs ou égaux à $1,5 \times$ LSN <sup>‡</sup>	0,84 (0,64 – 0,95) <sup>§</sup>	0 (0 – 0,25) <sup>§</sup>	0,84 (0,55 – 0,94) <sup>¶</sup>	< 0,0001 <sup>#</sup>
Pourcentage de réduction de l'oxalate plasmatique par rapport à l'inclusion <sup>*P</sup>	39,8 (2,9) <sup>†</sup>	0,3 (4,3) <sup>†</sup>	39,5 (28,9 – 50,1)	< 0,0001

Abréviations : LSN = limite supérieure de la normale ; ETM = écart-type de la moyenne  
Les résultats se basent sur le dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

- \* Estimation basée sur la moyenne de la moyenne des moindres carrés du pourcentage de réduction à 3, 4, 5 et 6 mois à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées.
- † Moyenne des MC (ETM).
- ‡ LSN = 0,514 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> pour l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC.
- § IC à 95 % basé sur l'intervalle de confiance de Clopper Pearson Exact.
- ¶ Calculé à l'aide de la méthode de Newcombe basée sur le score Wilson.
- # La valeur de p repose sur le test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC ( $\leq 1,70$  vs  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).
- P Analysé chez 23 patients sous lumasiran et 10 patients sous placebo qui présentaient des niveaux initiaux permettant une réduction.

La réduction de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC par rapport à l'inclusion chez les patients atteints de HP1 sous lumasiran et sous placebo était comparable dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, notamment pour l'âge, le sexe, la race, l'insuffisance rénale, la prise de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) à l'inclusion et les antécédents de calculs rénaux symptomatiques (Figure 2).

**Figure 2 : ILLUMINATE-A : Pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion de l'oxalate urinaire sur 24 heures corrigé en fonction de la SC, analyse de sous-groupe**



Les niveaux réduits d'oxalate observés pendant la période en double aveugle ont été maintenus avec la poursuite du traitement par lumasiran pendant les 24 mois d'extension de l'étude. Le DFGe et les événements de calculs rénaux (rapportés en événements par personne-année) ont été évalués au cours des périodes en double aveugle de 6 mois et d'extension pendant un total de 24 mois. Le DFGe est resté stable chez les patients sous lumasiran.

Le taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté chez les patients traités par lumasiran dans l'étude ILLUMINATE-A sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté dans le groupe lumasiran**

Traitement	Période	Taux (IC à 95 %)
Pas de traitement	12 mois précédant le consentement	3,19 (2,57 – 3,96)
Lumasiran	Période de 6 mois en double aveugle	1,09 (0,63 – 1,88)
	Du mois 6 au mois 12	0,87 (0,47 – 1,62)
	Du mois 12 au mois 18	0,56 (0,25 – 1,24)
	Du mois 18 au mois 24	0,63 (0,30 – 1,33)

Le taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté chez les patients traités par placebo dans ILLUMINATE-A est présenté dans le Tableau 5. Les patients du groupe placebo ont été initialement randomisés sous placebo pour la période de 6 mois en double aveugle et ont ensuite été traités par lumasiran au cours des périodes d'extension : du mois 6 au mois 12, du mois 12 au mois 18 et du mois 18 au mois 24.

**Tableau 5 : Taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté dans le groupe placebo**

Traitement	Période	Taux (IC à 95 %)
Pas de traitement	12 mois précédant le consentement	0,54 (0,26 – 1,13)
Placebo	Période de 6 mois en double aveugle	0,66 (0,25 – 1,76)
Lumasiran	Du mois 6 au mois 12	0,16 (0,02 – 1,17)
	Du mois 12 au mois 18	0,67 (0,25 – 1,78)
	Du mois 18 au mois 24	0,00 (0,00 – 0,62)

Les résultats de la néphrocalcinose médullaire, évalués par échographie rénale, au mois 6 et au mois 12 par rapport à l'inclusion sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : ILLUMINATE-A : Patients atteints de néphrocalcinose médullaire au mois 6 et au mois 12 par rapport à l'inclusion\***

Échéance	Traitement (n)	Amélioration	Aucun changement	Aggravation
Mois 6	Lumasiran (n = 23)	3	20	0
	Placebo (n = 12)	0	11	1
Mois 12	Lumasiran (n = 18)	11	4	3
	Placebo/Lumasiran** (n = 11)	1	9	1

\* Les patients ayant subi des échographies rénales à l'inclusion et à l'échéance pertinente ont été évalués.

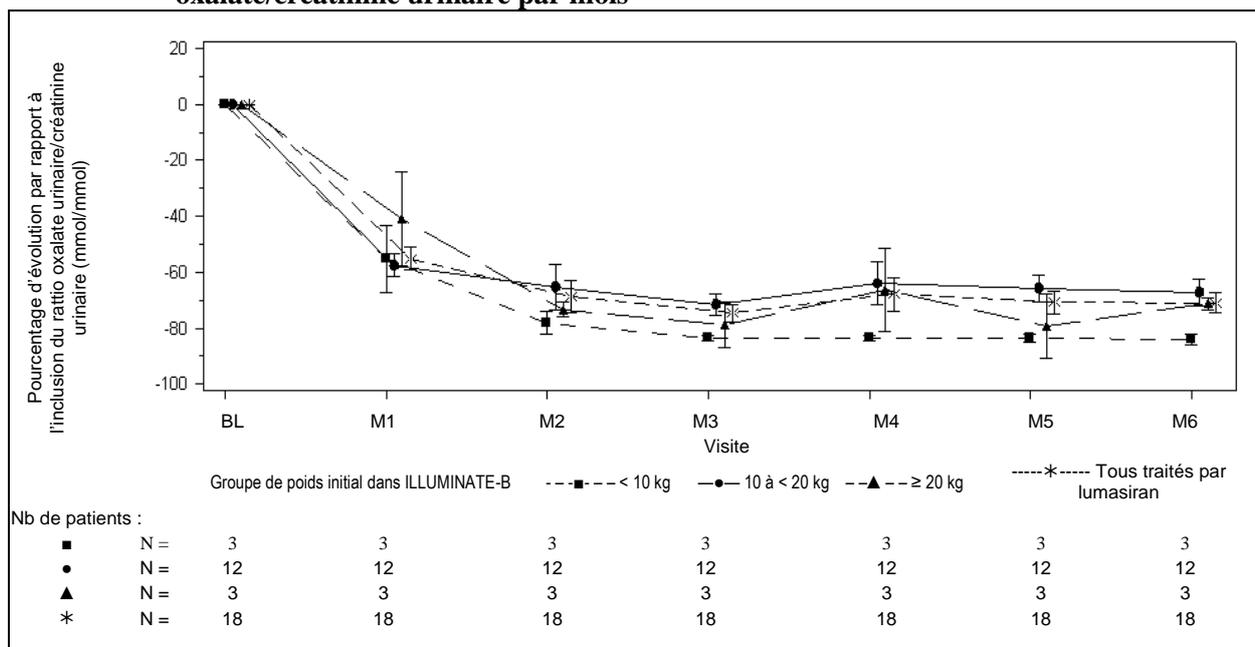
\*\* Les patients ont reçu un placebo pendant 6 mois, suivi d'un traitement par lumasiran pendant 6 mois.

### ILLUMINATE-B

En tout, 18 patients ont été inclus et traités avec du lumasiran dans une étude multicentrique en cours à bras unique menée chez des patients atteints de HP1 (ILLUMINATE-B). L'étude incluait des patients de moins de 6 ans avec un DFGe > 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pour les patients de 12 mois et plus, et une créatininémie normale chez les patients de moins de 12 mois. Dans l'analyse primaire sur 6 mois, à la première dose, 3 patients pesaient moins de 10 kg, 12 pesaient entre 10 kg et moins de 20 kg et 3 pesaient 20 kg ou plus. L'âge médian des patients à la première dose était de 51,4 mois (4,0 à 74,0 mois) ; 55,6 % étaient de sexe féminin et 88,9 % étaient d'origine caucasienne. Le ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire à l'inclusion était de 0,47 mmol/mmol.

À 6 mois, les patients traités par lumasiran avaient obtenu une réduction de 72,0 % (IC à 95 % : 66,4 – 77,5) du ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire par rapport à l'inclusion (pondéré de 3 mois à 6 mois), le critère d'évaluation principal. Le lumasiran était associé à des réductions rapides et durables du ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire (Figure 3), qui étaient similaires dans tous les groupes de poids. Le pourcentage de réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate s'est maintenu avec la poursuite du lumasiran jusqu'au mois 12 et était cohérent avec les données d'ILLUMINATE-A.

**Figure 3 : ILLUMINATE-B : Pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion du ratio oxalate/créatinine urinaire par mois**



À 6 mois, neuf patients sur 18 ont obtenu une quasi-normalisation ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ), dont 1 patient ayant obtenu une normalisation ( $\leq \text{LSN}$ ) du ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire. À 12 mois, dix patients sur 18 ont obtenu une quasi-normalisation ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ), dont 2 patients ayant obtenu une normalisation ( $\leq \text{LSN}$ ) du ratio oxalate urinaire/créatinine urinaire.

En outre, entre l'inclusion et le mois 6 (moyenne de 3 mois à 6 mois), une réduction moyenne de l'oxalate plasmatique de 31,7 % (IC à 95 % : 23,9 – 39,5) a été observée. Les niveaux réduits d'oxalate plasmatique observés au cours de la période d'analyse primaire ont été maintenus avec la poursuite du traitement par lumasiran. Le DFGe est resté stable chez tous les patients poursuivant le traitement.

Le taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté au cours de la période de 12 mois précédant le consentement et au cours de la période d'analyse primaire de 6 mois était respectivement de 0,24 (IC à 95 % : 0,09 – 0,63) et 0,24 (IC à 95 % : 0,06 – 0,96). Le taux d'événements entre le mois 6 et le mois 12 était de 0,12 (IC à 95 % : 0,02 – 0,84).

Les résultats de la néphrocalcinose médullaire, évalués par échographie rénale, au mois 6 et au mois 12 par rapport à l'inclusion sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : ILLUMINATE-B : Patients atteints de néphrocalcinose médullaire au mois 6 et au mois 12 par rapport à l'inclusion \***

Échéance	Amélioration (n)	Aucun changement	Aggravation
Mois 6 (n = 18)	8	10	0
Mois 12 (n = 17)	11	6	0

\* Les patients ayant subi une échographie rénale à l'inclusion et à l'échéance pertinente ont été évalués.

### ILLUMINATE-C

Au total, 21 patients ont été recrutés et traités par lumasiran dans le cadre d'une étude multicentrique à un seul bras en cours chez des patients atteints de HP1 et d'une maladie rénale de stade avancé (DFGe  $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  chez les patients âgés de 12 mois et plus et créatinine sérique élevée chez les patients âgés de moins de 12 mois), y compris des patients sous hémodialyse. ILLUMINATE-C comprend 2 cohortes : la cohorte A est constituée de 6 patients qui ne nécessitaient pas de dialyse au

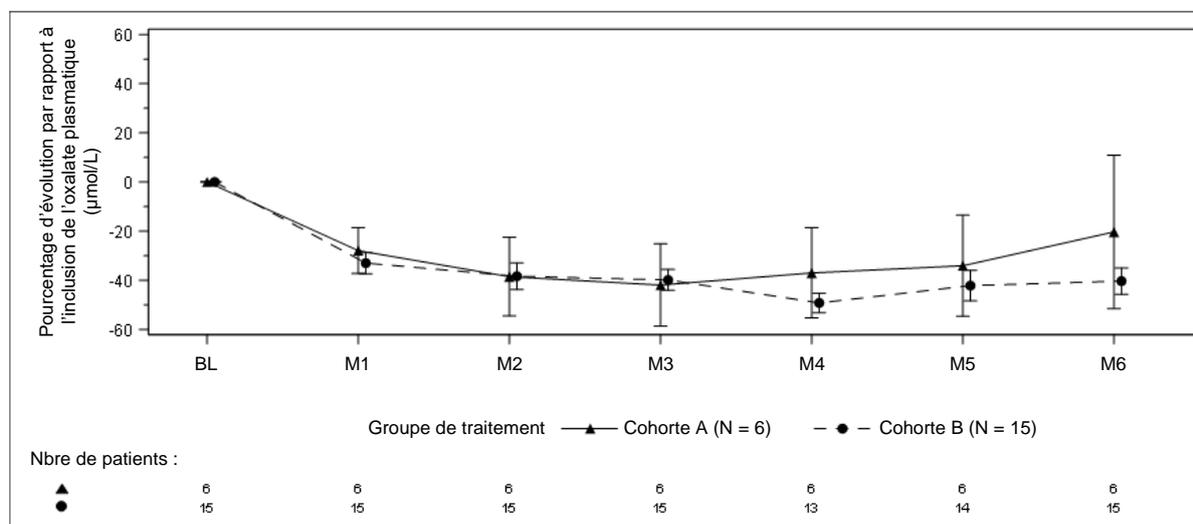
moment de l'inclusion dans l'étude et la cohorte B est constituée de 15 patients qui étaient sous schéma d'hémodialyse stable. Les patients ont reçu le schéma posologique recommandé de lumasiran en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

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 médian d'oxalate plasmatique était de 57,94  $\mu\text{mol/L}$ . Pour les patients de la cohorte B, le taux médian d'oxalate plasmatique était de 103,65  $\mu\text{mol/L}$ .

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

Au cours de la période d'analyse primaire de 6 mois, les patients des deux cohortes ont vu leur taux d'oxalate plasmatique diminuer dès le premier mois. Le pourcentage d'évolution du taux d'oxalate plasmatique entre l'inclusion et le mois 6 (moyenne du mois 3 au mois 6) pour la cohorte A était une différence moyenne des moindres carrés de -33,3 % (IC à 95 % : -81,82 – 15,16) et pour la cohorte B, la différence moyenne des moindres carrés était de -42,4 % (IC à 95 % : -50,71 – -34,15).

**Figure 4 : ILLUMINATE-C : Pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion de l'oxalate plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ ) lors de chaque visite pendant la période d'analyse principale**



Les résultats sont représentés sous forme de moyenne ( $\pm$  ETM) du pourcentage d'évolution par rapport à l'inclusion. Abréviations : BL = inclusion ; M = mois ; ETM = écart-type de la moyenne.

Pour la cohorte A, l'inclusion est définie comme la moyenne de tous les échantillons d'oxalate plasmatique prélevés avant la première dose de lumasiran ; pour la cohorte B, l'inclusion est définie comme les quatre derniers échantillons d'oxalate plasmatique pré-dialyse prélevés avant la première dose de lumasiran. Dans la cohorte B, seuls les échantillons pré-dialyse sont utilisés.

Dans la cohorte A, le DFGe moyen (ET) était de 19,85 (9,6) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion et de 16,43 (9,8) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> au mois 6.

Le taux d'événements de calculs rénaux par personne-année rapporté pendant la période de 12 mois précédant le consentement pour la cohorte A et pendant la période d'analyse primaire de 6 mois était respectivement de 3,20 (IC à 95 % : 1,96 – 5,22) et 1,48 (IC à 95 % : 0,55 – 3,92).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Oxlumo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperoxalurie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration sous-cutanée, le lumasiran est rapidement absorbé avec un délai médian (intervalle) pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) de 4,0 (0,5 à 12) heures. Chez les enfants et les adultes atteints de HP1 pesant  $\geq 20$  kg, le pic plasmatique de lumasiran ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de concentration entre zéro et la dernière concentration mesurable après l'administration ( $ASC_{0-last}$ ) suite à la dose recommandée de lumasiran de 3 mg/kg étaient de 529 (205 à 1 130) ng/mL et 7 400 (2 890 à 10 700) ng·h/mL, respectivement. Chez les enfants de moins de 20 kg, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-last}$  de lumasiran après la dose recommandée de 6 mg/kg étaient de 912 (523 à 1 760) et 7 960 (5 920 à 13 300). Les concentrations de lumasiran étaient mesurables jusqu'à 24 à 48 heures après l'administration de la dose.

### Distribution

Dans les échantillons de plasma d'adultes en bonne santé, la liaison aux protéines du lumasiran est modérée à élevée (77 à 85 %) aux concentrations cliniquement significatives. Chez un patient adulte atteint de HP1, l'estimation de population du volume de distribution central apparent ( $V_{dF}$ ) pour le lumasiran est de 4,9 L. Le lumasiran est essentiellement distribué dans le foie après l'administration par voie sous-cutanée.

### Biotransformation

Le lumasiran est métabolisé par des endo- et exonucléases en oligonucléotides de plus courtes longueurs. Des études *in vitro* indiquent que le lumasiran ne subit pas de métabolisme par les enzymes du CYP450.

### Élimination

Le lumasiran est principalement éliminé du plasma par capture hépatique, avec seulement 7 à 26 % de la dose administrée récupérés sous forme de lumasiran dans les urines d'après les données regroupées issues de sujets adultes en bonne santé et de patients atteints de HP1 âgés de plus de 6 ans. La demi-vie plasmatique terminale moyenne (%CV) du lumasiran est de 5,2 (47,0 %) heures. L'estimation de population pour la clairance plasmatique apparente a été de 26,5 L/h chez un adulte type de 70 kg. La clairance rénale moyenne du lumasiran était mineure et était comprise entre 2,0 et 3,4 L/h chez les patients pédiatriques et adultes atteints de HP1.

### Linéarité/non-linéarité

Le lumasiran présentait une pharmacocinétique linéaire à légèrement non linéaire, indépendante du temps, dans le plasma 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 une fois par mois ou de 3 mg/kg par trimestre. Aucune accumulation du lumasiran dans le plasma n'a été observée après plusieurs doses administrées une fois par mois ou par trimestre.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les concentrations plasmatiques de lumasiran ne reflètent pas la portée ou la durée de l'activité pharmacodynamique du lumasiran. La capture rapide et ciblée du lumasiran par le foie donne lieu à un déclin rapide des concentrations plasmatiques. Dans le foie, le lumasiran affiche une demi-vie longue qui fait perdurer l'effet pharmacodynamique dans l'intervalle d'administration mensuel ou trimestriel.

## Interactions

Les études in vitro indiquent que le lumasiran n'est pas un substrat ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP). Le lumasiran ne devrait pas inhiber ou induire les enzymes du CYP ni moduler les activités des transporteurs de médicament.

## Populations particulières

### Patients âgés

Aucune étude n'a été menée chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans. L'âge n'était pas une covariable significative dans la pharmacocinétique du lumasiran.

### Sexe et origine ethnique

Au cours des études cliniques, aucune différence n'a été observée en termes d'exposition plasmatique ou de pharmacodynamique du lumasiran en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

### Insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2). Les données pharmacocinétiques limitées chez les patients présentant des hausses passagères et légères de la bilirubine totale (bilirubine totale  $> 1,0$  à  $1,5 \times$  LSN) montraient une exposition plasmatique comparable au lumasiran et une pharmacodynamique similaire à celles des patients ayant une fonction hépatique normale. La littérature publiée montre une expression plus faible des récepteurs des asialoglycoprotéines dans le foie, c'est-à-dire les récepteurs responsables de l'absorption du lumasiran, chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des données non cliniques suggèrent que cela peut ne pas influencer l'absorption hépatique ou la pharmacodynamie aux doses thérapeutiques. La pertinence clinique de ces données est inconnue.

### Insuffisants rénaux

Les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe de  $60$  à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) présentaient une exposition plasmatique comparable de lumasiran à celle des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de  $30$  à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la  $C_{\max}$  était similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale ; l'ASC était 25 % plus élevée selon des données limitées. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe de  $15$  à  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une IRT (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ou étant sous dialyse (voir rubrique 4.2), appartenant à la même catégorie de poids corporel, une hausse passagère 1,8 à 3,6 fois plus élevée de la  $C_{\max}$  et 1,6 à 3,1 fois plus élevée de l'ASC<sub>0-last</sub> a été observée (voir rubrique 5.2). Ces augmentations étaient passagères dans la mesure où les concentrations plasmatiques diminuent sous le seuil de détection sous 24 à 48 heures, comme chez les patients qui ne présentent pas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique). La pharmacodynamique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (DFGe  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), y compris une IRT (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou étant sous dialyse, était comparable à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.2).

### Population pédiatrique

Les données chez les enfants âgés de moins d'un an sont limitées. Chez les enfants pesant  $< 20$  kg, la  $C_{\max}$  du lumasiran était 2 fois plus élevée en raison de la dose nominalement supérieure de 6 mg/kg et de la vitesse d'absorption plus rapide. La pharmacodynamique du lumasiran était comparable chez les patients pédiatriques (âgés de 4 mois à 17 ans) et chez les adultes, malgré les concentrations plasmatiques momentanément supérieures chez les enfants pesant  $< 20$  kg, en raison de la distribution rapide et prédominante du lumasiran vers le foie.

## Poids corporel

Le schéma posologique recommandé produisait une  $C_{max}$  jusqu'à 2 fois plus élevée chez les enfants pesant < 20 kg, tandis que l'ASC était similaire pour les poids corporels étudiés (6,2 à 110 kg).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Chez les rats, mais pas chez les singes, des changements microscopiques dans le foie (par ex., vacuolisation hépatocellulaire, mitose et caryomégalie) ont été observés, accompagnés d'une baisse des taux de fibrinogène plasmatique et d'autres modifications biologiques. La raison de cette spécificité apparente aux rongeurs n'est pas comprise et sa pertinence envers l'Homme reste floue.

Le lumasiran n'a produit aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles et sur le développement pré-natal et post-natal des rats. Des anomalies squelettiques ont été observées lors d'études sur le développement embryo-fœtal de rats et de lapins, mais à des multiples d'exposition élevés par rapport aux expositions thérapeutiques humaines. Les concentrations sans effet nocif observé (NOAEL) étaient environ 20 à 70 fois plus élevées (d'après des expositions mensuelles).

Une étude de toxicité de détermination de dose réalisée sur des rats nouveau-nés n'a pas montré de sensibilité accrue chez le rat en développement du fait de la toxicologie ou de la pharmacologie du lumasiran à des multiples d'exposition de 2 par rapport aux expositions thérapeutiques humaines (d'après des expositions mensuelles).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Une fois le flacon ouvert, le médicament doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre avec bouchon en caoutchouc recouvert de fluoropolymère et bague en aluminium avec capsule amovible. Chaque flacon contient 0,5 mL de solution injectable.

Conditionnement d'un flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce médicament est prêt à l'emploi et à usage unique exclusivement.

Voie sous-cutanée uniquement

- Avant l'administration, le matériel, non inclus dans la boîte, nécessaire à l'administration et qui comprend une seringue stérile (0,3 mL, 1 mL ou 3 mL), une aiguille de calibre 18 (G) et une aiguille de calibre 25 G à 31 G, doit être rassemblé.
- Le volume requis d'Oxlumo doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids (voir rubrique 4.2).
- Une aiguille de calibre 18 doit être utilisée pour prélever Oxlumo dans le flacon. Le flacon doit être tenu à la verticale ou légèrement incliné et le bord plat de l'aiguille doit être dirigé vers le bas.
- Pour les volumes inférieurs à 0,3 mL, une seringue stérile de 0,3 mL est recommandée.
- Le médicament doit être administré avec une aiguille stérile de calibre 25 à 31 G et de longueur 13 mm ou 16 mm pour injection sous-cutanée.
- Remarque : Ce médicament ne doit pas être poussé dans l'aiguille de calibre 25 G à 31 G.
- Les seringues, aiguilles de transfert et aiguilles d'injection ne doivent être utilisées qu'une seule fois.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1496/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 novembre 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable  
lumasiran

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL de solution contient du lumasiran sodique équivalant à 189 mg de lumasiran.

Chaque flacon contient 94,5 mg de lumasiran dans 0,5 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Hydroxyde de sodium  
Acide phosphorique  
Eau pour préparations injectables  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

solution injectable  
94,5 mg/0,5 mL  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique exclusivement.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1496/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Oxlumo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable  
lumasiran

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

94,5 mg/0,5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Oxlumo 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable lumasiran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Oxlumo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Oxlumo
3. Comment prendre Oxlumo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Oxlumo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Oxlumo et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que Oxlumo

Oxlumo contient la substance active lumasiran.

##### Dans quels cas Oxlumo est-il utilisé

Oxlumo est utilisé dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) chez les adultes et enfants de tout âge.

##### Qu'est-ce que la HP1

La HP1 est une maladie rare au cours de laquelle le foie produit en excès une substance appelée oxalate. Vos reins éliminent l'oxalate de votre organisme et il est évacué dans les urines. Chez les personnes atteintes de HP1, l'oxalate excédentaire peut s'accumuler dans les reins et engendrer des calculs rénaux, et ainsi empêcher vos reins de fonctionner comme ils le devraient. L'accumulation d'oxalate peut également endommager d'autres parties du corps telles que les yeux, le cœur, la peau et les os. C'est ce qu'on appelle l'oxalose.

##### Mécanisme d'action d'Oxlumo

Le lumasiran, la substance active d'Oxlumo, réduit la quantité d'une enzyme appelée glycolate oxydase produite par le foie. La glycolate oxydase est l'une des enzymes impliquées dans la production de l'oxalate. En réduisant la quantité de cette enzyme, le foie produit moins d'oxalate et les taux d'oxalate dans les urines et le sang diminuent également. Cela peut permettre de réduire les effets de la maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Oxlumo**

### **Ne prenez jamais Oxlumo :**

- si vous êtes sévèrement allergique au lumasiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Si vous présentez une insuffisance rénale sévère, votre médecin pourra vous surveiller pour détecter tout signe d'acidose métabolique (accumulation d'acide dans l'organisme).

### **Autres médicaments et Oxlumo**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin décidera si vous devez prendre Oxlumo après avoir tenu compte des bénéfices escomptés pour votre santé ainsi que des risques pour votre futur bébé.

### **Allaitement**

Il se peut que ce médicament passe dans le lait maternel et ait un effet sur votre bébé. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous aidera à déterminer s'il est préférable d'interrompre l'allaitement ou le traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

### **Oxlumo contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Oxlumo**

### **Quelle quantité d'Oxlumo est administrée**

Votre médecin déterminera la quantité de médicament à vous administrer. La dose dépendra de votre poids corporel. Votre médecin adaptera votre dose à vos variations de poids.

Vous recevrez vos premières doses (3 doses d'attaque) une fois par mois. Vous commencerez ensuite les doses d'entretien à partir d'un mois après la dernière dose d'attaque.

### **Poids corporel inférieur à 10 kg**

- Doses d'attaque : 6 mg par kg de poids, une fois par mois pour 3 doses.
- Doses d'entretien : 3 mg par kg de poids, une fois par mois, commençant un mois après la dernière dose d'attaque.

#### Poids corporel compris entre 10 kg et moins de 20 kg

- Doses d'attaque : 6 mg par kg de poids, une fois par mois pour 3 doses.
- Doses d'entretien : 6 mg par kg de poids, une fois tous les 3 mois, commençant un mois après la dernière dose d'attaque.

#### Poids corporel supérieur ou égal à 20 kg

- Doses d'attaque : 3 mg par kg de poids, une fois par mois pour 3 doses.
- Doses d'entretien : 3 mg par kg de poids, une fois tous les 3 mois commençant un mois après la dernière dose d'attaque.

### **Comment prendre Oxlumo**

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

- Il est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée) dans la zone du ventre (abdomen) ou, dans certains cas, dans le haut du bras ou la cuisse. La zone d'injection sera modifiée à chaque injection.
- Selon la dose que vous recevrez, plusieurs injections sous-cutanées peuvent être nécessaires.
- Votre médecin ou infirmier/ère ne vous fera pas d'injection sur les zones de votre peau qui présentent une cicatrice, des rougeurs, une inflammation ou un gonflement.

### **Si vous recevez trop d'Oxlumo**

Dans l'éventualité où votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnerait une dose trop élevée (surdosage), il/elle vérifiera la présence d'effets indésirables.

### **Si vous manquez votre dose d'Oxlumo**

Si vous avez manqué une dose d'Oxlumo, adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible pour savoir quand prendre votre prochaine dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître pendant la prise d'Oxlumo :

**Très fréquent** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Rougeur, douleur, démangeaison, gonflement, gêne, altération de la couleur, masse, induration, rash, ecchymoses ou exfoliation au site d'injection (réaction au site d'injection).
- Maux ou gêne d'estomac (douleurs abdominales).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Oxlumo**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament est à usage unique exclusivement. Une fois ouvert, le flacon doit être utilisé immédiatement.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin ou votre infirmier/ère élimineront tous les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Oxlumo**

- La substance active est le lumasiran.
- Chaque flacon contient du lumasiran sodique équivalent à 94,5 mg de lumasiran.
- Les autres composants sont l'eau pour préparations injectables, l'hydroxyde de sodium et l'acide phosphorique (voir « Oxlumo contient du sodium » dans la rubrique 2).

### **Comment se présente Oxlumo et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution injectable par voie sous-cutanée limpide, incolore à jaune.

Chaque boîte contient un flacon à usage unique avec 0,5 mL de solution.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)  
medinfo@alnylam.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)  
medinfo@alnylam.com

#### **България**

Genesis Pharma Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 969 3227  
medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: +357 22765715  
medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **Česká republika**

Alnylam Czech s.r.o.  
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)  
medinfo@alnylam.com

#### **Nederland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 08002820025 (+31 203697861)  
medinfo@alnylam.com

**Danmark**

Alnylam Sweden AB  
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)  
medinfo@alnylam.com

**Deutschland**

Alnylam Germany GmbH  
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)  
medinfo@alnylam.com

**Ελλάδα**

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 87 71 500  
medinfo@genesispharmagroup.com

**España**

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL  
Tel: 900810212 (+34 910603753)  
medinfo@alnylam.com

**France**

Alnylam France SAS  
Tél: 0805542656 (+33 187650921)  
medinfo@alnylam.com

**Hrvatska**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Ireland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)  
medinfo@alnylam.com

**Italia**

Alnylam Italy S.r.l.  
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)  
medinfo@alnylam.com

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 22765715  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Norge**

Alnylam Sweden AB  
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)  
medinfo@alnylam.com

**Österreich**

Alnylam Austria GmbH  
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)  
medinfo@alnylam.com

**Portugal**

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)  
medinfo@alnylam.com

**România**

Genesis Biopharma Romania SRL  
Tel: +40 21 403 4074  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Suomi/Finland**

Alnylam Sweden AB  
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)  
medinfo@alnylam.com

**Sverige**

Alnylam Sweden AB  
Tel: 020109162 (+46 842002641)  
medinfo@alnylam.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel/Sími: +31 20 369 7861  
medinfo@alnylam.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

## Instructions d'utilisation

Voie sous-cutanée uniquement.

- Rassembler le matériel non inclus dans la boîte nécessaire à l'administration et qui comprendra une seringue stérile (0,3 mL, 1 mL ou 3 mL), une aiguille de calibre 18 gauge (G) et une aiguille de calibre 25 G à 31 G.
- Calculer le volume requis d'Oxlumo selon la dose recommandée en fonction du poids. Si la dose est supérieure à 0,5 mL, vous devrez utiliser plus d'un flacon. Le volume maximal acceptable à administrer pour une injection unique est de 1,5 mL. Si l'injection est supérieure à 1,5 mL, vous devrez procéder à plus d'une injection sous-cutanée.
- Pour prélever Oxlumo, tenir le flacon à la verticale ou l'incliner légèrement et vérifier que le bord plat de l'aiguille est dirigé vers le bas.
- Pointer l'aiguille et la seringue vers le haut et tapoter la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles. Une fois les bulles en haut de la seringue, pousser doucement le piston pour éliminer les bulles de la seringue. Vérifier qu'il y a la bonne quantité de médicament dans la seringue.
- Administrer le médicament avec une aiguille stérile de calibre 25 G à 31 G et de longueur 13 mm ou 16 mm pour injection sous-cutanée. Pour les volumes inférieurs à 0,3 mL, une seringue stérile de 0,3 mL est recommandée.
- Remarque : ne pas pousser le médicament dans l'aiguille de calibre 25 G à 31 G. Si vous utilisez des seringues de 0,3 mL (insuline), ne pas forcer pour chasser les bulles d'air de la seringue.
- L'injection peut être réalisée dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse. Envisager de changer régulièrement de site d'injection. Ne pas administrer dans les tissus cicatriciels ou les zones rougies, enflammées ou enflées.
- Remarque : lors de l'administration d'injections sous-cutanées dans l'abdomen, éviter une zone de 2,0 cm de diamètre autour du nombril.
- Nettoyer la zone prévue pour l'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et attendre que la zone sèche complètement.
- Vérifier que la technique d'injection est appropriée. Ne pas injecter dans une veine ou un muscle.
- Insérer l'aiguille selon un angle droit (90 degrés) pour faire l'injection juste sous la peau. Chez les patients présentant peu de tissu sous-cutané, l'aiguille doit être insérée selon un angle de 45 degrés.
- Ne pas appuyer sur le piston lors de l'insertion dans la peau. Une fois l'aiguille insérée à travers la peau, relâcher la peau pincée et administrer la dose lentement et de façon régulière. Une fois le médicament administré, compter au moins 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Appuyer légèrement un morceau de coton ou de gaze contre le site d'injection, si besoin. Ne pas remettre le capuchon de l'aiguille en place.
- Remarque : ne pas aspirer après avoir inséré l'aiguille pour prévenir les lésions tissulaires, les hématomes et les ecchymoses.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour une dose unique d'Oxlumo, les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 2 cm.
- N'utiliser le flacon qu'une seule fois. Une fois la dose administrée, éliminer le médicament inutilisé du flacon conformément à la réglementation locale.
- N'utiliser les seringues, aiguilles de transfert et aiguilles d'injection qu'une seule fois. Éliminer les seringues et aiguilles utilisées conformément aux réglementations locales.