

Monographie du Produit  
Incluant les Renseignements sur le Médicament pour le Patient

Pr **SKYCLARYS**<sup>MC</sup>

Capsules d'omavéloxolone

Voie Orale

50 mg d'omavéloxolone

Système nerveux (autres médicaments en relation avec le système nerveux)

Biogen Canada Inc.  
3300 Bloor Street West, West Tower, Suite 1200  
Toronto, Ontario  
M8X 2X2

Date d'approbation initiale :  
13 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 289541

## Table des matières

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

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Indications</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 Contre-indications</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	4
4.4 Voie d'administration.....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 Surdosage</b> .....	<b>6</b>
<b>6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage</b> .....	<b>7</b>
<b>7 Mises en garde et précautions</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 Effets indésirables</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux .....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9 Interactions médicamenteuses</b> .....	<b>14</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement .....	14
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique .....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action .....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique .....	19
<b>11</b>	<b>Entreposage, stabilité et traitement .....</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	<b>Instructions particulières de manipulation .....</b>	<b>21</b>
<b>Partie 2 : Informations scientifiques .....</b>		<b>22</b>
<b>13</b>	<b>Informations pharmaceutiques .....</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>Essais cliniques.....</b>	<b>23</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude .....	24
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>25</b>
<b>Renseignements sur le médicament pour le patient.....</b>		<b>27</b>

## Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

### 1 Indications

SKYCLARYS (omavéloxolone) est indiqué pour le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les patients âgés de 16 ans et plus.

#### 1.1 Enfants

Adolescents (16 à < 18 ans) : D'après les données soumises et examinées, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les patients adolescents âgés de 16 ans et plus.

Enfants (< 16 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients < 16 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Aucune des études cliniques portant sur SKYCLARYS pour le traitement de l'ataxie de Friedreich n'incluait de patients âgés de 65 ans et plus. Aucune donnée n'est disponible pour déterminer s'ils réagissent différemment des patients adultes plus jeunes.

### 2 Contre-indications

SKYCLARYS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, (voir la section [6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage](#)).

### 4 Posologie et administration

#### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par SKYCLARYS doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement des patients atteints d'ataxie de Friedreich.

#### Tests recommandés avant et pendant le traitement par SKYCLARYS

- L'alanine transaminase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST), la bilirubine, le peptide natriurétique de type B (BNP) et les paramètres lipidiques doivent être surveillés avant et pendant le traitement par SKYCLARYS (voir la section [7 Mises en garde et précautions importantes, 7.1 Populations particulières](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée de SKYCLARYS est de 150 mg (3 capsules de 50 mg chacune) par voie orale une fois par jour.

### Utilisation concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4

- Les posologies recommandées pour l'utilisation concomitante de SKYCLARYS avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 (CYP) 3A4 sont décrites dans le [Tableau 1](#) (voir [9 Interactions médicamenteuses](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Tableau 1 Posologie recommandée de l'omavéloxolone avec utilisation concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4**

<b>Classe de médicaments concomitants</b>	<b>Posologie</b>
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	<b>Éviter l'utilisation concomitante.</b> Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée : <ul style="list-style-type: none"><li>• Réduire la dose d'omavéloxolone à 50 mg une fois par jour et surveiller de près les effets indésirables.</li><li>• En cas d'effets indésirables, interrompre la coadministration.</li></ul>
Inhibiteurs modérés du CYP3A4	<b>Éviter l'utilisation concomitante.</b> Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée : <ul style="list-style-type: none"><li>• Réduire la dose d'omavéloxolone à 100 mg une fois par jour et surveiller de près les effets indésirables.</li><li>• En cas d'effets indésirables, réduire la dose d'omavéloxolone à 50 mg une fois par jour.</li></ul>
Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4	<b>Éviter l'utilisation concomitante.</b>

### Insuffisance rénale

- L'effet d'une insuffisance rénale modérée et grave sur la pharmacocinétique de SKYCLARYS est inconnu (voir [10 Pharmacologie clinique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### Insuffisance hépatique

- Les posologies recommandées pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sont décrites dans le [Tableau 2](#).

**Tableau 2 Modifications posologiques recommandées pour les patients atteints d'insuffisance hépatique**

Classification des insuffisances (Child-Pugh)	Posologie
Sévère (classe C de Child-Pugh)	<b>L'utilisation doit être évitée.</b>
Modérée (classe B de Child-Pugh)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg une fois par jour avec une surveillance étroite des effets indésirables</li><li>• Si des effets indésirables surviennent, une dose plus faible de 50 mg une fois par jour doit être envisagée.</li></ul>
Légère (classe A de Child-Pugh)	150 mg une fois par jour

#### 4.4 Voie d'administration

Ce médicament est destiné à un usage oral.

SKYCLARYS doit être pris à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé (voir [10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les capsules de SKYCLARYS doivent être avalées entières, et non écrasées ou mâchées.

Pour les patients incapables d'avaler des capsules entières, les capsules de SKYCLARYS peuvent être ouvertes et le contenu entier saupoudré sur 2 cuillères à soupe (30 ml) de compote de pommes et mélangé de manière homogène. Les patients doivent consommer tout le mélange médicament-compote de pommes immédiatement à jeun, au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après avoir mangé. Le mélange médicament-compote de pommes ne doit pas être conservé pour utilisation ultérieure (voir [10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Le contenu des capsules de SKYCLARYS ne doit pas être mélangé avec du lait ou du jus d'orange.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose de SKYCLARYS est oubliée, la dose suivante doit être administrée à l'heure prévue le lendemain. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

### 5 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé dans les essais cliniques avec l'omavéloxolone. Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'omavéloxolone. En cas de surdosage, surveiller de près le patient et fournir un traitement de soutien approprié.

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose présumée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, le 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

**Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule, 50 mg d'omavéloxolone	<p><u>Contenu des capsules</u>            Croscarmellose sodique            Stéarate de magnésium            Amidon pré-gélatinisé            Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre)</p> <p><u>Enveloppe de la capsule</u>            Bleu brillant FCF (E133)            Oxyde de fer jaune (E172)            Hypromellose (E464)            Dioxyde de titane (E171)</p> <p><u>Encre d'impression</u>            Gomme-laque (E904)            Dioxyde de titane (E171)</p>

Chaque capsule contient 50 mg d'omavéloxolone et se présente sous forme de capsules opaques, avec un corps vert clair et une coiffe bleue, portant la mention « RTA 408 » imprimée à l'encre blanche sur le corps et « 50 » imprimée à l'encre blanche sur la coiffe.

### Types d'emballage

Flacons en polyéthylène haute densité avec fermeture de sécurité enfant et opercule en aluminium scellé par induction.

Boîte de 90 capsules.

## 7 Mises en garde et précautions

### Cardiovasculaire

#### Élévation du peptide natriurétique de type B (BNP)

Le traitement par SKYCLARYS peut entraîner une augmentation du BNP, un marqueur de la fonction cardiaque (voir [8 Effets indésirables, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux](#)). Des élévations du BNP peuvent indiquer une insuffisance cardiaque et doivent inciter à une évaluation de la fonction cardiaque. Il convient de vérifier les niveaux de peptide natriurétique avant le début du traitement par SKYCLARYS. Il faut surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de surcharge liquidienne, tels qu'une prise de poids soudaine, un œdème périphérique, des palpitations ou un essoufflement. Si des signes et symptômes de surcharge liquidienne se développent, s'aggravent ou nécessitent une hospitalisation, on doit évaluer les taux du peptide natriurétique du cerveau et la fonction cardiaque, et prendre en charge de façon appropriée. La prise en charge de la surcharge liquidienne et de l'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'arrêt du traitement par SKYCLARYS. On ne sait pas si les élévations du BNP dans MOXle Part II sont liées à SKYCLARYS ou à une maladie cardiaque associée à l'ataxie de Friedreich (voir [8 Effets indésirables, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux](#)).

#### Augmentation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C)

Le traitement par SKYCLARYS peut entraîner des modifications du cholestérol sérique, notamment des élévations du C-LDL (voir [8 Effets indésirables, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux](#)). Les paramètres lipidiques doivent être évalués avant le début du traitement par SKYCLARYS et surveillés périodiquement pendant le traitement. Les anomalies lipidiques doivent être prises en charge conformément aux directives cliniques.

#### **Endocrinien/métabolisme**

##### Perte de poids

De légères diminutions du poids corporel ont été observées avec le traitement par omavéloxolone (voir [8 Effets indésirables, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Surveiller régulièrement le poids corporel du patient.

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

##### Élévation des aminotransférases sériques

Le traitement par SKYCLARYS peut entraîner une élévation des transaminases sériques (voir [8 Effets indésirables, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux](#)). L'ALT sérique, l'AST et la bilirubine totale doivent être surveillées avant le début du traitement par SKYCLARYS, tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement, et périodiquement par la suite, selon les indications cliniques. Si les transaminases augmentent à des taux supérieurs à 5 fois la LSN ou supérieurs à 3 fois la LSN avec des signes de dysfonctionnement hépatique (par exemple bilirubine élevée), le traitement par SKYCLARYS doit être arrêté immédiatement et de nouveaux tests de la fonction hépatique doivent être effectués dès que possible. Si les niveaux de transaminases se stabilisent ou reviennent à la valeur normale, le traitement par SKYCLARYS peut être recommencé avec une fréquence de surveillance de la fonction hépatique augmentée de manière appropriée (voir [8 Effets indésirables, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).



## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'omavéloxolone sur la fertilité humaine. Pour les interactions avec les contraceptifs hormonaux, (voir [7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes](#), et 9 [Interactions médicamenteuses, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Données animales

Les études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'ont pas indiqué d'altération des indices de reproduction ou de fertilité. Une augmentation des pertes avant et après l'implantation, une augmentation des résorptions précoces et tardives, une diminution du nombre de sites d'implantation et une diminution du nombre d'embryons viables ont été observées à des expositions supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal, les données animales n'ont pas indiqué d'altération de la fertilité des parents, mâles ou femelles; cependant, un retard de maturation sexuelle chez les mâles et une réduction de la fonction de reproduction chez les femelles ont été observés chez les petits exposés à l'omavéloxolone (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe aucune donnée sur le risque pour le développement associé à l'omavéloxolone chez les femmes enceintes. L'omavéloxolone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas des méthodes de contraception efficaces et fiables.

Chez le rat et les lapins, aucune malformation ni aucun effet sur le développement n'a été observé dans l'étude pivot sur le développement embryofœtal. Cependant, de mauvais résultats de grossesse chez les lapins en raison de la toxicité maternelle ont été observés à des expositions similaires à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH). Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, une augmentation du nombre de mortinaissances, un retard de la maturation sexuelle chez les descendants mâles et une réduction de la fonction de reproduction chez les descendants femelles ont été observés à des doses qui n'étaient pas liées à la toxicité maternelle (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Des études cliniques ont montré que l'omavéloxolone peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (par exemple, pilule, timbre, anneau), des implants et des pilules progestatives uniquement. Les patientes doivent utiliser une autre méthode contraceptive (par exemple, système intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, préservatifs) pendant l'utilisation concomitante et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement par l'omavéloxolone. (voir [9 Interactions médicamenteuses, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les résultats de la grossesse chez les femmes exposées à SKYCLARYS pendant la grossesse. Les prestataires de soins de santé sont encouragés à inscrire les patientes enceintes, ou les femmes enceintes peuvent s'inscrire elles-mêmes au programme en composant le 1-866-609-1785 ou par courriel à [SkyclarysPregnancySurveillance@ppd.com](mailto:SkyclarysPregnancySurveillance@ppd.com).

### **7.1.2 Allaitement**

Il n'existe aucune donnée sur la présence de l'omavéloxolone dans le lait maternel. Dans les études chez l'animal, l'omavéloxolone est présente dans le lait des rates allaitantes et a entraîné des effets liés au traitement chez la progéniture. Il convient de décider s'il faut arrêter l'omavéloxolone ou ne pas allaiter, car un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu (voir [16 Pharmacologie non clinique, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur SKYCLARYS n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, on ne sait pas s'ils répondent différemment des patients de moins de 65 ans.

## **8 Effets indésirables**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables observés lors de l'étude MOXIe Partie II, un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo d'une durée de 48 semaines sur SKYCLARYS à 150 mg/jour pendant 48 semaines, sont répertoriés dans le [Tableau 4](#) par classe de système organique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec SKYCLARYS sont : augmentation des taux sériques d'ALAT (37,3 %), céphalées (37,3 %), nausée (33,3 %), augmentation de l'AST sérique (21,6 %), fatigue (21,6 %) et diarrhée (19,6 %).

### **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 données sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans l'étude MOXle Partie II (N = 103), 4 (7,8 %) patients adultes du groupe SKYCLARYS et 2 (3,8 %) patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, parmi lesquels un patient traité par SKYCLARYS a arrêté le traitement en raison des tests de la fonction hépatique augmentés.

**Tableau 4 Événements indésirables survenus au cours du traitement pendant la période contrôlée par placebo de l'étude MOXle Partie II avec une incidence  $\geq 5$  % dans le groupe de traitement SKYCLARYS à 150 mg et une incidence  $\geq 5$  % plus élevée que le placebo\***

	<b>SKYCLARYS n = 51 (%)</b>	<b>Placebo n = 52 (%)</b>
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	7 (14)	2 (4)
Infection des voies urinaires	4 (8)	0
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Lésion de membre	4 (8)	1 (2)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausée	17 (33)	7 (13)
Diarrhée	10 (20)	5 (10)
Diarrhée	5 (10)	1 (2)
Douleur abdominale haute	4 (8)	1 (2)
Douleur abdominale		
<b>Affections du système nerveux</b>		
Maux de tête	19 (37)	13 (25)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	7 (14)	4 (8)
Dorsalgie	7 (14)	3 (6)
Contractures musculaires		
<b>Investigations</b>		
ALT augmentée	19 (37)	1 (2)
AST augmentée	11 (22)	1 (2)
GGT augmentée	3 (6)	0

	<b>SKYCLARYS</b> n = 51 (%)	<b>Placebo</b> n = 52 (%)
<b>Troubles généraux et administration</b>		
Fatigue	11 (22)	7 (13)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Douleur oropharyngée	9 (18)	3 (6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Appétit diminué	6 (12)	2 (4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	5 (10)	2 (4)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Dysménorrhée	3 (6)	0

\* Toutes les fréquences rapportées correspondent au nombre de patients présentant des événements indésirables

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; GGT = gamma-glutamyltransférase

La plupart des troubles gastro-intestinaux sont survenus dans les 45 jours suivant le début du traitement par SKYCLARYS.

#### Poids diminué

Une diminution de poids a été observée chez 2,0 % des participants traités par l'omavéloxolone durant l'étude MOXle Partie II et chez 1,9 % de ceux traités par placebo. Aucun effet indésirable grave ni arrêt du traitement en raison d'une perte d'appétit ou d'une perte de poids n'a été signalé dans les deux groupes de traitement.

Lors de l'étude MOXle Partie II, des pertes de poids ont été observées après la semaine 24. La diminution moyenne du poids depuis l'entrée dans l'étude était de 1,4 kg dans le groupe omavéloxolone, contre une augmentation moyenne du poids de 1,2 kg dans le groupe placebo, à 48 semaines de traitement. Parmi tous les participants ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion dans l'étude (omavéloxolone, n = 37; placebo, n = 37), une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à la visite initiale a été observée chez 32,4 % des participants traités par l'omavéloxolone contre 2,7 % des participants traités par placebo.

## Essai de prolongation à long terme

L'innocuité à long terme de SKYCLARYS a été évaluée dans un essai de prolongation ouvert mené auprès de 149 patients atteints d'ataxie de Friedreich, avec ou sans pied creux, sur une période allant jusqu'à 144 semaines supplémentaires après leur participation à des études antérieures. Le profil d'innocuité de SKYCLARYS observé dans cet essai était cohérent avec celui observé dans l'étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, MOXle Partie II.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Sur la base de données limitées de l'étude MOXle Partie II chez des patients âgés de 16 à 17 ans au début de l'étude (omavéloxolone n = 9, placebo n = 15), le profil d'innocuité de l'omavéloxolone était cohérent avec celui des patients adultes. Aucune donnée n'était disponible chez les patients de moins de 16 ans.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Voici une liste d'événements indésirables supplémentaires qui ont été signalés dans l'essai clinique MOXle Partie II avec une fréquence inférieure à 5 %, où au moins 2 événements indésirables ont été signalés chez les patients traités par l'omavéloxolone (n = 51), et étaient numériquement plus fréquents que chez les patients traités par placebo (n = 52). Les événements sont classés par classe de système d'organes, en ordre alphabétique.

**Troubles gastro-intestinaux** : dyspepsie, distension abdominale, constipation, reflux gastro-œsophagien

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleurs thoraciques non cardiaques

**Infections et infestations** : infection virale des voies respiratoires supérieures, conjonctivite

**Lésions, intoxications et complications d'interventions** : commotion, fracture du pied

**Investigations accrues** : lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypertriglycéridémie

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, gonflement des articulations, douleur à la mâchoire

**Troubles du système nerveux** : dyskinésie, somnolence

**Troubles des organes de reproduction et du sein** : kyste de l'ovaire

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : épistaxis, rhinorrhée

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : hyperhidrose

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux**

#### Élévations du BNP

Au cours de l'étude MOXle Partie II, un total de 14 % des patients traités par l'omavéloxolone ont présenté une augmentation du BNP supérieur à la LSN (100 pg/ml), comparativement à 4 % des patients ayant reçu un placebo. L'incidence de l'élévation du BNP au-dessus de 200 pg/ml était de 4 % chez les patients traités par SKYCLARYS.

## Taux de lipoprotéines

Au total, 16 % des patients traités par l'omavéloxolone dans l'étude MOXle Partie II ont présenté une augmentation du LDL-C par rapport à l'inclusion, par rapport à 8 % des patients ayant reçu un placebo. L'augmentation moyenne du C-LDL chez les patients traités par l'omavéloxolone était de 23,5 mg/dl à 48 semaines. La diminution moyenne du C-HDL chez les patients traités par l'omavéloxolone était de 5,3 mg/dl à 48 semaines.

## Transaminases sériques

Seize (31,4 %) patients du groupe omavéloxolone de l'étude MOXle Partie II ont dépassé le seuil prédéfini d'ALT ou d'AST > 3 × LSN pendant l'étude, tandis que 8 (15,7 %) ont dépassé l'ALT ou l'AST > 5 × LSN et 2 (3,9 %) ont dépassé l'ALT ou l'AST > 10 × LSN pendant l'étude. Les augmentations moyennes des taux d'ALT et d'AST observées avec l'omavéloxolone étaient maximales à la semaine 2, puis ont eu tendance à revenir aux valeurs initiales au fil du temps pendant que le traitement se poursuivait. En cas d'arrêt du médicament à l'étude, les taux d'AST et d'ALT ont diminué jusqu'aux valeurs initiales dans les 4 semaines suivant l'arrêt du médicament. Aucune augmentation notable de la bilirubine n'a été observée avec les élévations des transaminases.

Les événements indésirables dus à l'augmentation des tests de la fonction hépatique, considérés comme liés à l'omavéloxolone par l'investigateur de l'étude, comprenaient une augmentation de l'ALAT (19 patients) à 37,3 %, augmentation de l'AST (11 patients) à 21,6 %, et, augmentation de la gamma-glutamyl transférase (GGT) (3 patients) à 5,9 %.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés après la mise en marché de SKYCLARYS. Étant donné qu'il s'agit de signalements volontaires pour une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer la fréquence de ces réactions de manière fiable :

**Affections du système immunitaire :** hypersensibilité, y compris urticaire et éruption cutanée

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** augmentation du cholestérol sanguin, augmentation du C-LDL

**Affections gastro-intestinales :** vomissements

## **9 Interactions médicamenteuses**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

L'omavéloxolone est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C8 et le CYP2J2. C'est également un faible inducteur du CYP3A4 (voir [10 Pharmacologie clinique](#)).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

#### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans le [Tableau5](#) sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (ceux-ci ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau5 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., Itraconazole)	EC; T (pour inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4)	Itraconazole 200 mg une fois par jour Dose unique de 150 mg d'omavéloxolone  L'itraconazole a augmenté la C <sub>max</sub> et l'ASC de l'omavéloxolone de 3 et 4 fois respectivement.	Éviter l'utilisation concomitante. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, voir le <a href="#">Tableau 1</a> dans la <a href="#">section 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a> pour les modifications posologiques. L'omavéloxolone est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de l'omavéloxolone avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 devrait entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'omavéloxolone, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., vérapamil)	EC	Vérapamil 120 mg une fois par jour ; dose unique de 150 mg d'omavéloxolone  Le vérapamil a augmenté la C <sub>max</sub> et l'ASC de l'omavéloxolone de 1,3 et 1,4 fois, respectivement	Surveiller les effets indésirables et ajuster la dose d'omavéloxolone en conséquence



[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (p. ex., éfavirenz)		Éfavirenz 600 mg une fois par jour ; dose unique de 150 mg d'omavéloxolone  L'éfavirenz a diminué la $C_{max}$ et l'ASC de l'omavéloxolone de 38 % et 49 % respectivement.	Éviter l'utilisation concomitante, car les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 sont associés à une diminution cliniquement significative de l'exposition à l'omavéloxolone, ce qui peut réduire son efficacité.
Substrats du CYP3A4 (p. ex., midazolam, contraceptifs oraux)	EC; T (pour contraceptifs hormonaux)	Le midazolam 2 mg et l'omavéloxolone 150 mg une fois par jour ont réduit l'ASC du midazolam de 45 %	Éviter l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux combinés (par exemple, pilule, timbre transdermique, anneau), d'implants et de pilules progestatives uniquement étant donné que leur efficacité peut être réduite. Les patients utilisant des contraceptifs hormonaux devraient utiliser une autre méthode contraceptive (par exemple système intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, préservatifs) pendant l'utilisation concomitante et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement par l'omavéloxolone.  Se référer aux monographies de produit des substrats du CYP3A4 pour connaître les instructions posologiques en cas d'utilisation concomitante avec l'omavéloxolone et surveiller le manque d'efficacité du traitement concomitant.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP2C8 (p. ex., répaglinide)	EC	Répaglinide, 1 mg L'omavéloxolone à 150 mg une fois par jour a réduit l'ASC du répaglinide de 35 %	Surveiller le manque d'efficacité du traitement concomitant L'utilisation concomitante avec l'omavéloxolone peut réduire l'exposition aux substrats du CYP2C8. Se référer aux informations de prescription des substrats du CYP2C8 pour connaître les instructions posologiques en cas d'utilisation concomitante avec l'omavéloxolone.
Substrats du BCRP et de l'OATP1B1 (p. ex., la rosuvastatine)	EC	l'omavéloxolone, un faible inducteur de BCRP et d'OATP1B1, à 150 mg une fois par jour, a réduit l'ASC de la rosuvastatine de 30 %	Surveiller le manque d'efficacité du traitement concomitant. Se référer aux monographies de produit des substrats BCRP et OATP1B1 pour les instructions posologiques.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Il n'y a pas de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique de la digoxine (substrat de la P-gp) ou de la metformine (substrat du transporteur de cations [OCT]1) en coadministration avec l'omavéloxolone.

Inhibiteurs du CYP2C8 : Le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, n'affecte pas l'exposition à l'omavéloxolone.

#### Études in vitro

*Enzymes CYP* : L'omavéloxolone n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19, ni du CYP2D6. Ce n'est pas non plus un inducteur du CYP1A2 et du CYP2B6.

*Transporteurs de médicaments* : L'omavéloxolone n'est pas un inhibiteur de la, de la BSEP, de l'OAT3, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT2, de la MATE1 ni de la MATE2-K.

L'omavéloxolone n'est pas un inhibiteur de l'OAT1 à la dose quotidienne maximale recommandée.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Les jus de pamplemousse sont des inhibiteurs du CYP3A4. On doit avertir les patients traités par l'omavéloxolone d'éviter de consommer du pamplemousse et du jus de pamplemousse pendant qu'ils prennent ce médicament (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

En comparaison à des conditions à jeun, l'administration concomitante d'un repas riche en graisses et en calories a entraîné une légère augmentation (1,15 fois) de l'étendue de l'absorption ( $ASC_{0-\infty}$ ), mais a causé une augmentation de 4,5 fois de la  $C_{max}$ . Il est recommandé de prendre SKYCLARYS sans nourriture à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé (voir [4 Posologie et administration](#), [4.4 Voie d'administration](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 Pharmacologie clinique

## 10.1 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel l'omavéloxolone exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints de l'ataxie de Friedreich est inconnu. Dans des études précliniques, il a été démontré que l'omavéloxolone active le facteur nucléaire (dérivé des érythroïdes 2) de type 2 (Nrf2) in vitro, qui est impliqué dans la réponse cellulaire au stress oxydatif, et peut jouer un rôle dans la restauration de la fonction mitochondriale.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque

L'omavéloxolone et ses principaux métabolites (M17 et M22), seuls ou combinés, n'ont pas provoqué d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc chez les sujets sains. La  $C_{max}$  moyenne de l'omavéloxolone de 319 ng/ml dans l'étude était 4,5 fois supérieure à la  $C_{max}$  moyenne prévue à l'état d'équilibre (71,5 ng/ml) chez les patients AF et couvre le pire scénario d'exposition clinique d'une augmentation de 4,5 fois de la  $C_{max}$  si l'omavéloxolone est administrée avec de la nourriture.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) des doses uniques et multiples de l'omavéloxolone après administration orale a été bien caractérisée chez les participants en bonne santé et chez ceux souffrant d'insuffisance hépatique, d'ataxie de Friedreich ou de myopathie mitochondriale.

### **Absorption :**

L'omavéloxolone a été absorbée après une administration orale unique de 150 mg chez des sujets à jeun en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales étant observées 7 à 14 heures après l'administration en moyenne. Les patients atteints d'ataxie de Friedreich ont démontré une

absorption de l'omavéloxolone 2,3 fois plus rapide que les sujets en bonne santé à jeun. Dans l'intervalle de doses de 50 à 150 mg, l'exposition plasmatique totale (ASC) à l'omavéloxolone a augmenté en fonction de la dose et proportionnellement à cette dernière, mais la  $C_{max}$  a augmenté de manière moins que proportionnelle à la dose chez les sujets à jeun en bonne santé.

L'administration concomitante d'un repas riche en graisses a entraîné une légère augmentation (1,15 fois) de l' $ASC_{(0-\infty)}$ , mais a causé une augmentation de 4,5 fois de la  $C_{max}$  par rapport aux valeurs à jeun. Il est recommandé de prendre l'omavéloxolone sans nourriture à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé (voir [4 Posologie et administration, 4.4 Voie d'administration et 9 Interactions médicamenteuses, 9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

La  $C_{max}$  et l' $ASC_{(0-\infty)}$  de l'omavéloxolone étaient similaires après une dose orale unique de 150 mg (3 capsules de 50 mg) saupoudrée sur de la compote de pommes ou administrée sous forme de capsules intactes. Le  $T_{max}$  médian de l'omavéloxolone a diminué d'environ 10 heures à 6 heures lorsque saupoudrée sur de la compote de pommes.

#### **Distribution :**

L'omavéloxolone se lie à 97 % aux protéines du plasma humain. Le volume apparent moyen de distribution est de 7 361 l (105 l/kg pour une personne de 70 kg).

#### **Métabolisme :**

Après une dose orale unique d'omavéloxolone radiomarquée administrée à des sujets masculins en bonne santé, l'omavéloxolone a été métabolisée via le CYP3A4 en plusieurs métabolites, dont aucun n'a démontré d'activité pharmacologique significative.

#### **Élimination :**

Après une dose orale unique d'omavéloxolone radiomarquée administrée à des sujets masculins en bonne santé, environ 92,5 % de la radioactivité dosée a été récupérée au cours d'une période de collecte de 528 heures : 92,4 % via les selles et 0,1 % via l'urine. Presque 91 % de la dose administrée a été retrouvée dans les selles dans les 96 heures suivant l'administration.

La clairance plasmatique apparente moyenne de l'omavéloxolone est de 109 l/h et la demi-vie terminale plasmatique apparente moyenne est de 64 heures (fourchette : 32 à 94 heures).

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants (moins de 16 ans) :** La pharmacocinétique de l'omavéloxolone n'a pas été démontrée chez les adolescents et enfants de moins de 16 ans.
- **Enfants (16 et 17 ans) :** Il n'existe aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'omavéloxolone entre les patients adolescents de 16 et 17 ans et les adultes.
- **Personnes âgées :** Les études pharmacocinétiques de la population démontrent qu'il n'y avait aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'omavéloxolone

en fonction de l'âge (16 à 71 ans). Par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

- **Sexe** : Les analyses pharmacocinétiques de la population démontrent qu'il n'y a aucun effet cliniquement significatif du sexe/genre sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone. Par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction du sexe/genre.
- **Origine ethnique** : Les analyses pharmacocinétiques de la population démontrent qu'il n'y a pas d'effet cliniquement significatif de la race (blanche ou noire/africaine) sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone. Par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de la race/ethnicité.
- **Insuffisance hépatique** : Comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale, ceux présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'ont montré aucun changement significatif dans la pharmacocinétique de l'omavéloxolone. Cependant, les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ont présenté une augmentation de 65 % de l'ASC et une augmentation de 83 % de la  $C_{max}$ . Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), l'ASC de l'omavéloxolone a doublé, tandis que la  $C_{max}$  a diminué d'environ 30 %. La clairance de l'omavéloxolone a également diminué d'environ un tiers chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. La posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique est décrite dans la section [4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique formelle sur l'insuffisance rénale n'a été menée. Seulement 0,1 % de l'omavéloxolone est excrété par le système urinaire. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. L'effet d'une insuffisance rénale modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone est inconnu.
- **Obésité** : Il n'y avait aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'omavéloxolone en fonction du poids (41 à 128 kg). Par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction du poids.

## 11 Entreposage, stabilité et traitement

### Entreposage

Conserver à température ambiante (15 °C – 30 °C)

Aucune exigence particulière pour l'entreposage.

### Traitement

Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## 12 Instructions particulières de manipulation

Il n'existe pas d'instructions de manipulation particulières pour ce médicament.

## PARTIE 2 : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 Informations pharmaceutiques

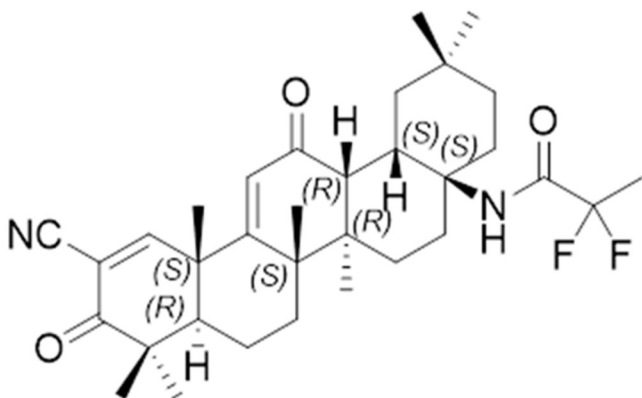
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/commun : omavéloxolone

Nom chimique : Propanamide, N-(2-cyano-3,12-dioxo-28-noroléana-1,9(11)-dién-17-yl)-2,2-difluoro

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et 554,72 g/mol

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : L'omavéloxolone est un solide amorphe blanc à blanc cassé.

L'omavéloxolone a un pKa de 7,26 et est pratiquement insoluble dans l'eau dans la plage de pH physiologique.

#### Caractéristiques du produit :

L'omavéloxolone se présente sous forme de capsules.

Chaque capsule contient 50 mg d'omavéloxolone et se présente sous forme de capsules opaques, avec un corps vert clair et une coiffe bleue, portant la mention « RTA 408 » imprimée à l'encre blanche sur le corps et « 50 » imprimée à l'encre blanche sur la coiffe.

Aucun matériau dérivé directement ou indirectement de sources animales ou humaines n'est utilisé dans le processus de fabrication commerciale de l'omavéloxolone pour la substance pharmaceutique omavéloxolone.

## 14 Essais cliniques

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

L'efficacité de SKYCLARYS a été évaluée dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 48 semaines (MOXIe Partie II) (voir [Tableau 6](#) ci-dessous).

**Tableau 6** Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'ataxie de Friedreich

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe (M/F)
MOXIe Partie II	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 48 semaines	omavéloxolone 150 mg (3 capsules de 50 mg) voie orale 48 semaines	103	24 ans (16 à 40 ans)	53 %/47 %

L'étude MOXIe Partie II était une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 48 semaines, visant à évaluer SKYCLARYS chez des patients âgés de 16 à 40 ans atteints d'ataxie de Friedreich. Au total, 103 patients ont été randomisés pour recevoir SKYCLARYS 150 mg/jour (n = 51) ou placebo (n = 52), avec randomisation stratifiée par statut de pied creux, c'est-à-dire avec pied creux et ou sans pied creux.

Les patients inscrits avaient un score stable modifié sur l'échelle d'évaluation de l'ataxie de Friedreich (mFARS) compris entre 20 et 80, être capables de réaliser des tests d'effort maximal, avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche d'au moins 40 %, et un niveau BNP  $\leq$  200 pg/ml. Les patients ont été exclus de l'étude MOXIe Partie II s'ils avaient des antécédents de maladie hépatique cliniquement significative (par exemple fibrose, cirrhose, hépatite) ou des écarts cliniquement pertinents dans les tests de laboratoire lors de la sélection, y compris des taux d'alanine transaminase (ALT) et/ou d'aspartate aminotransférase (AST)  $>$  1,5 fois la limite supérieure normale (LSN), de bilirubine  $>$  1,2 fois la LSN, de phosphatase alcaline  $>$  2 fois la LSN ou d'albumine  $<$  limite inférieure de la normale (LIN).

Globalement, lors de cette étude, 53 % des participants inscrits étaient des hommes, 97 % étaient blancs, l'âge moyen était de 24 ans au début de l'étude, l'âge moyen d'apparition de l'ataxie de Friedreich était de 15,1 ans et 92 % des participants étaient ambulatoires. Le score mFARS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 39,8. Bien que la distribution des caractéristiques de base ait été généralement similaire entre les groupes de traitement, la cohorte SKYCLARYS présentait une maladie légèrement plus avancée, avec des scores mFARS moyens de base plus élevés, des longueurs des

répétitions GAA1 plus longues et une plus grande proportion de participants ayant des antécédents de cardiomyopathie. Au total, 38 % des patients avaient des antécédents de cardiomyopathie à l'inclusion dans l'étude.

## 14.2 Résultats de l'étude

L'analyse principale prédéfinie dans MOXIe Partie II était la variation du score mFARS par rapport à la valeur initiale par rapport au placebo à la semaine 48 dans l'ensemble d'analyse complet (EAC), c'est-à-dire chez les patients sans pied creux (n = 82). L'échelle mFARS est un outil d'évaluation clinique de la fonction du patient et comprend 4 domaines pour évaluer la fonction bulbaire, la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs et la stabilité verticale. Le score maximum sur l'échelle mFARS est de 99, un score plus faible signifiant une déficience physique moins importante.

**Tableau 7 Résultats mFARS de l'étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo d'une durée de 48 semaines (MOXIe Partie II) sur l'ataxie de Friedreich (ensemble d'analyses complètes)**

Paramètres primaires	O mavéloxolone (n = 40)	Placebo (n = 42)
<b>Score mFARS total</b>		
Référence		
n	40	42
Moyenne (É.-T.)	40,9 (10,39)	38,8 (11,03)
<b>Semaine 48</b>		
n	34	41
Moyenne (É.-T.)	39,2 (10,02)	39,5 (11,57)
<b>Variation à la Semaine 48 par rapport aux valeurs de référence</b>		
Moyenne des MC (É.-T.)	-1,6 (0,69)	0,8 (0,64)
Différence moyenne des MC (É.-T.)	-2,4 (0,96)	–
Valeur de p vs placebo	0,014	

É.-T. = écart-type; ES = erreur standard; MC = moindres carrés

Le traitement par SKYCLARYS a entraîné un score mFARS moyen significativement plus faible, indiquant une altération moindre, par rapport au placebo à la semaine 48, avec une différence moyenne LS de -2,4, p = 0,01, voir le Tableau 7 ci-dessus. La divergence des scores mFARS par rapport au placebo était évidente après la semaine 12, avec une séparation continue jusqu'à la semaine 48.

Les résultats dans la population randomisée (N = 103), qui incluait tous les patients indépendamment de leur statut de pied creux, étaient similaires à ceux de l'EAC, avec des scores mFARS plus faibles



chez les patients traités par SKYCLARYS que chez ceux traités par placebo, avec une différence moyenne des MC de  $-1,9$ ,  $p = 0,03$ , en faveur de SKYCLARYS.

## 16 Toxicologie non clinique

**Toxicologie générale :** Les données précliniques ont révélé des toxicités liées à l'omavéloxolone. Chez le rat, des lésions rénales irréversibles (dégénérescence/régénération multifocale du tubule rénal accompagnée de protéinurie) ont été observées à des niveaux de dose cliniquement pertinents après 28 jours d'exposition orale quotidienne jusqu'à 6 mois. De plus, des observations d'hyperplasie du tractus gastro-intestinal (GI) (préestomac, œsophage, larynx) ont été observées après 28 jours et 6 mois de traitement chez le rat. Des changements similaires sont survenus chez les singes après 28 jours et 9 mois de traitement. Les observations étaient entièrement réversibles chez les singes et seulement partiellement réversibles chez les rats après une période de récupération de 28 jours.

Chez le rat, des lésions rénales irréversibles (dégénérescence/régénération tubulaire multifocale du tubule rénal accompagnée de protéinurie) ont été observées dans des études de  $\geq 28$  jours à des niveaux de dose  $\geq 0,3$  mg/kg/jour. Il n'y a eu aucune variation associée aux marqueurs sériques ou urinaires de lésions rénales et aucun impact fonctionnel n'a été observé. Aucun effet indésirable sur les reins n'a été observé chez le singe. La marge de sécurité basée sur l'ASC pour les lésions rénales chez le rat était  $< 1$  fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Chez le rat, des effets indésirables au niveau du foie (augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, hypertrophie des voies biliaires, hyperplasie et nécrose hépatocytaire individuelle) accompagnés de variations des biomarqueurs sériques ont été observés à  $\geq 1$  mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été dépassée après 26 semaines d'administration chez le rat. Chez les singes, l'augmentation du poids du foie n'a pas été associée à des effets indésirables sur le foie à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Cependant, pendant une période allant jusqu'à 9 mois, des prolongations indésirables du TCA, avec des altérations associées de la coagulabilité, ont été observées chez les femelles recevant 100 mg/kg/jour. La DSENO était de 30 mg/kg/jour avec une marge de sécurité basée sur l'ASC de 1,7 fois par rapport à la DMRH.

Chez le rat, les observations indésirables d'une hyperplasie épidermoïde du préestomac à  $\geq 3$  mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 mois ne présentait pas de risque pour l'humain, puisque celui-ci ne possède pas cette structure dans son système digestif.

**Génotoxicité :** L'omavéloxolone ne s'est pas révélée mutagène avec ou sans activation métabolique dans le test d'Ames. L'omavéloxolone s'est révélée mutagène dans le test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes du sang périphérique humain, mais négative dans les tests in vitro (micronoyaux et comètes chez le rat).

**Cancérogénicité :** L'omavéloxolone n'a présenté aucun signe de potentiel cancérogène dans une étude de 26 semaines chez la souris transgénique rasH2 à des doses de 5, 10 ou 30 mg/kg/jour chez les mâles ou 20, 50 ou 100 mg/kg/jour chez les femelles. Les marges de sécurité basées sur l'ASC étaient respectivement de 14,6 fois et de 54,5 fois supérieures à la DMRH chez les mâles et les femelles.

Une étude de cancérogénicité de 104 semaines chez le rat est toujours en cours.

**Toxicologie de la reproduction et du développement** : Dans l'étude pivot sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat (0, 1, 3, 10 mg/kg/jour), une augmentation des pertes et des résorptions pré- et post-implantatoires, entraînant une diminution du nombre d'embryons viables, a été observée à 10 mg/kg/jour. La DSENO était de 3 mg/kg/jour avec une marge de sécurité basée sur l'ASC de 2 fois par rapport à la DMRH.

L'omavéloxolone a été évaluée dans des études de développement embryofœtal chez le rat et le lapin et n'a démontré aucun signe de tératogénéicité 6,3 fois supérieure à la DMRH chez le rat et 0,7 fois la DMRH chez le lapin (marges de sécurité basées sur l'ASC).

L'administration orale d'omavéloxolone pendant la gestation et la lactation chez le rat (1, 3, 10 mg/kg) a entraîné une augmentation du nombre de mortinaissances à toutes les doses, une réduction du poids corporel de la progéniture à  $\geq 3$  mg/kg/jour, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle (mâles), une augmentation de la mortalité postnatale et une altération des performances reproductives de la progéniture à 10 mg/kg/jour. Les concentrations d'omavéloxolone étaient mesurables dans le lait et dans le plasma des ratons F1 de manière proportionnelle à la dose, ce qui indique que les ratons ont été exposés à l'omavéloxolone avant la naissance et pendant l'allaitement. La dose à laquelle il y a une absence d'effet indésirable observé sur la fonction de reproduction chez les mères parentales et chez les ratons F1 était de 3 mg/kg. L'exposition plasmatique à un point temporel unique chez les ratons F1 à la dose la plus faible testée était inférieure à celle observée chez les humains à la DMRH.

## Renseignements sur le médicament pour le patient

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

Pr **SKYCLARYS**<sup>MC</sup>

#### Capsules d'omavéloxolone

Ces renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés à l'intention de la personne qui prendra **SKYCLARYS**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous prenez soin. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Ces renseignements sur le médicament destinés aux patients sont un résumé. Ils ne couvrent pas tout ce qui a trait à ce médicament. Si vous avez d'autres questions sur ce médicament ou si vous souhaitez en savoir plus sur **SKYCLARYS**, parlez-en à un professionnel de la santé.

#### Pour quoi **SKYCLARYS** est-il utilisé?

**SKYCLARYS** est utilisé chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus) pour traiter une maladie héréditaire rare appelée ataxie de Friedreich. L'ataxie de Friedreich entraîne des lésions progressives du système nerveux, ce qui cause des troubles de la motricité.

#### Comment **SKYCLARYS** agit-il :

On ne sait pas exactement comment agit **SKYCLARYS**. Cependant, il active un complexe protéique dans le corps appelé « Nrf2 ». Cela aide à protéger les cellules du corps, en particulier celles du cerveau et du système nerveux, contre les lésions.

#### Quels sont les ingrédients dans **SKYCLARYS**?

Ingrédient médicinal : omavéloxolone

Ingrédients non médicinaux :

- Contenu de la capsule : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé et cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre).
- Enveloppe de la capsule : bleu brillant FCF, oxyde ferrique jaune, hypromellose et dioxyde de titane.
- Encre d'impression : Shellac et dioxyde de titane.

#### **SKYCLARYS** est disponible sous la forme posologique suivante :

Capsule : 50 mg d'omavéloxolone

### **Ne prenez pas SKYCLARYS si :**

- Vous avez eu une réaction allergique à l'omavéloxolone ou à l'un des autres ingrédients de SKYCLARYS.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SKYCLARYS, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous prenez d'autres médicaments avant de débiter le traitement par SKYCLARYS;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte; si vous pensez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez SKYCLARYS; informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- si vous êtes en âge de procréer et utilisez des méthodes de contraception hormonales (par exemple, implants, pilules progestatives, patchs ou anneaux);
- si vous allaitez ou le prévoyez. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

### **Autres mises en garde à connaître :**

**Examens et tests :** Votre professionnel de santé évaluera et surveillera votre santé avant et pendant votre traitement par SKYCLARYS. Cela dépendra de votre état de santé et peut inclure des tests pour surveiller les éléments suivants :

- votre foie;
- votre cœur;
- le profil de votre sang;
- votre poids; et/ou
- des signes de problèmes cardiaques tels qu'une prise de poids subite, un gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds ou un essoufflement.

Le traitement par SKYCLARYS pourrait être ajusté ou interrompu en fonction de vos résultats.

- **Contraception :** Si vous prenez une contraception hormonale, informez-en votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous recommandera d'utiliser une autre méthode de contraception sans recours aux hormones. Cela peut inclure un dispositif intra-utérin non hormonal (DIU) ou des contraceptifs barrières (par exemple, des préservatifs). Une méthode contraceptive fiable doit être utilisée pendant le traitement par SKYCLARYS et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement par SKYCLARYS. Vous devez parler avec votre professionnel de la santé de la méthode contraceptive la plus appropriée pour vous.

**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 médicaments alternatifs.**

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

- itraconazole, un médicament utilisé pour traiter certaines infections fongiques.

- vérapamil, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- éfavirenz, un médicament utilisé pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- midazolam, un médicament utilisé pour aider au sommeil ou à la relaxation avant et pendant les interventions chirurgicales ou médicales.
- contraceptifs hormonaux, médicaments qui utilisent des hormones pour prévenir la grossesse, (par ex., la pilule, un dispositif transdermique ou un anneau).
- répaglinide, un médicament utilisé pour contrôler la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
- rosuvastatine, un médicament utilisé pour réduire le mauvais cholestérol dans le sang.
- pamplemousse ou jus de pamplemousse.

Ce sont quelques-uns des médicaments qui peuvent interagir. Informez votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments avant de commencer SKYCLARYS.

### Comment prendre SKYCLARYS :

- Veillez à toujours prendre SKYCLARYS en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- SKYCLARYS doit être pris par voie orale, à jeun au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Avalez vos capsules entières avec un verre d'eau. **N'écrasez pas** et ne mâchez pas les capsules avant de les avaler.
- Prenez les capsules à peu près à la même heure chaque jour.
- Évitez le pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par SKYCLARYS.
- Si vous ne parvenez pas à avaler les capsules entières :
  - Consultez votre professionnel de la santé.
  - Votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'ouvrir les capsules et de saupoudrer tout le contenu sur 2 cuillères à soupe (30 ml) de compote de pommes. Le mélange compote de pommes-médicament doit être ingéré immédiatement après avoir été préparé. **Ne conservez pas** le mélange pour le prendre plus tard.
  - Le contenu des capsules SKYCLARYS ne doit pas être mélangé avec du lait ou du jus d'orange.

### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient. Cela dépendra de votre état, de votre santé, des autres médicaments que vous prenez et de votre réaction à SKYCLARYS. La dose habituelle est de 150 mg (3 capsules) une fois par jour.

## Surdosage :

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

## Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de SKYCLARYS, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. **Ne prenez pas** de double dose pour compenser une dose que vous avez oublié de prendre.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SKYCLARYS?

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

Les effets secondaires de SKYCLARYS comprennent :

- Céphalées
- Nausée
- Fatigue
- Éruption cutanée
- Endormissement ou envie de dormir
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Indigestion ou inconfort gastrique
- Ballonnement
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Perte de poids

SKYCLARYS peut entraîner une augmentation des enzymes hépatiques et des taux de cholestérol. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer les tests et interprétera les résultats.

## Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Courant</b>			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> : nausée, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale	X		
<b>Inconnu</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler, difficulté à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausée, vomissements, urticaire, éruption cutanée, démangeaisons ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X

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 à Santé Canada en

- Visitant le site Internet des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- 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 SKYCLARYS à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la boîte est endommagée ou a été ouverte.
- Ne jetez aucun médicament avec les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de SKYCLARYS :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez 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 [www.biogen.ca/products/SKYCLARYS\\_PM\\_FR](http://www.biogen.ca/products/SKYCLARYS_PM_FR), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-284-0651.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Date d'autorisation : 13 mars 2025