

## **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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Skyclarys 50 mg gélules

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

Chaque gélule contient 50 mg d'omavéloxolone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Gélule opaque portant la mention « RTA 408 » imprimée à l'encre blanche sur le corps vert clair et la mention « 50 » imprimée à l'encre blanche sur la coiffe bleue. Les gélules (taille 0) mesurent  $21,7 \pm 0,3$  mm de longueur et le diamètre extérieur de la coiffe est de  $7,64 \pm 0,06$  mm.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Skyclarys est indiqué dans le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

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

L'omavéloxolone doit être initié et surveillé par des médecins ayant l'expérience du traitement des patients atteints d'ataxie de Friedreich.

#### Posologie

La dose recommandée est de 150 mg d'omavéloxolone (3 gélules de 50 mg) une fois par jour.

En cas de vomissements après la prise du médicament, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire.

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise au moment habituel le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée.

#### *Modifications posologiques en cas de traitement concomitant*

Les posologies recommandées en cas d'utilisation concomitante d'omavéloxolone et d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 (CYP) 3A4 sont présentées dans le tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**Tableau 1 : Modifications recommandées de la posologie de l'omavéloxolone en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4**

<b>Classe du médicament concomitant</b>	<b>Recommandation posologique</b>
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	<p>Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire la dose de Skyclarys à 50 mg une fois par jour et surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables.</li> <li>• En cas d'apparition d'effets indésirables, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être interrompue.</li> </ul>
Inhibiteurs modérés du CYP3A4	<p>Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire la dose de Skyclarys à 100 mg une fois par jour et surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables.</li> <li>• En cas d'apparition d'effets indésirables, réduire à nouveau la dose de Skyclarys à 50 mg une fois par jour.</li> </ul>

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose doit être réduite à 100 mg une fois par jour avec une surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables. Une réduction de la dose à 50 mg une fois par jour doit être envisagée en cas d'apparition d'effets indésirables.

L'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) doit être évitée (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

L'effet de l'insuffisance rénale modérée et sévère sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone n'a pas été étudié (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Skyclarys chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

L'omavéloxolone doit être prise à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après un repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les gélules de Skyclarys doivent être avalées entières.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules entières, il est possible d'ouvrir les gélules et de saupoudrer la totalité du contenu sur deux cuillères à soupe de compote de pommes. Les patients doivent ingérer immédiatement la totalité du mélange, à jeun au moins une heure avant, ou deux heures après un repas. Le mélange ne doit pas être conservé pour être pris plus tard (voir rubrique 5.2).

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité 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**

##### Augmentation des transaminases

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich, le traitement par l'omavéloxolone a entraîné des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (voir rubrique 4.8). Des augmentations des transaminases à des taux  $\geq 3 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées pendant le traitement chez 29,4 % des patients, les valeurs maximales étant observées chez la majorité des patients au cours des 12 premières semaines de traitement. Les augmentations initiales ont été suivies d'une tendance à la normalisation.

Les taux des ALAT, des ASAT et de bilirubine totale doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement par l'omavéloxolone, une fois par mois pendant les trois premiers mois de traitement et à intervalles réguliers ensuite en fonction du tableau clinique. En cas d'augmentation des ALAT ou des ASAT à un taux  $> 5 \times$  LSN, le traitement par l'omavéloxolone doit être arrêté immédiatement et un bilan hépatique de contrôle doit être réalisé le plus tôt possible. En cas de stabilisation ou de résolution des anomalies des paramètres biologiques, le traitement par l'omavéloxolone peut être repris. En cas d'augmentation des ALAT ou des ASAT à un taux  $> 3 \times$  LSN et de la bilirubine à un taux  $> 2 \times$  LSN, le traitement par l'omavéloxolone doit être arrêté immédiatement et un bilan hépatique de contrôle doit être réalisé. Les contrôles doivent être poursuivis comme approprié. Après la stabilisation ou la résolution des anomalies des paramètres biologiques, le traitement par Skyclarys peut être repris, avec des contrôles de la fonction hépatique à la fréquence appropriée.

##### Interactions avec d'autres médicaments

L'omavéloxolone est métabolisée principalement par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut entraîner une augmentation significative de l'exposition systémique à l'omavéloxolone (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés ne peut être évitée, une réduction de la dose d'omavéloxolone et une surveillance doivent être envisagées (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution significative de l'exposition à l'omavéloxolone (voir rubrique 4.5), ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'omavéloxolone. Les patients traités par l'omavéloxolone doivent être avertis qu'ils doivent éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 pendant le traitement par l'omavéloxolone. Si possible, l'utilisation d'autres médicaments doit être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

##### Anomalies lipidiques

Le traitement par l'omavéloxolone peut entraîner des augmentations du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) et des diminutions du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL). Les paramètres lipidiques doivent être dosés avant l'instauration du traitement par l'omavéloxolone et contrôlés à intervalles réguliers pendant le traitement. Les anomalies lipidiques doivent être traitées conformément aux recommandations cliniques standard.

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

Le traitement par l'omavéloxolone peut entraîner des augmentations du taux de BNP, mais sans augmentation concomitante de la pression artérielle ni événements associés de surcharge hydrique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Dans l'étude 1, 13,7 % au total des patients traités par Skyclarys ont présenté une augmentation du taux de BNP par rapport à la valeur initiale et un taux supérieur à la LSN (100 pg/mL), contre 3,8 % des patients recevant le placebo. L'incidence de l'augmentation du taux de BNP au-dessus de 200 pg/mL était de 3,9 % chez les patients traités par Skyclarys. On ne sait pas si les augmentations du BNP observées dans l'étude 1 sont liées à Skyclarys ou à la cardiopathie associée à l'ataxie de Friedreich.

Dans une étude menée avec une substance apparentée chez des patients diabétiques présentant une maladie rénale chronique (MRC), une incidence plus élevée d'événements d'insuffisance cardiaque due à la surcharge hydrique a été observée chez les patients atteints de MRC de stade 4. Un taux initial de BNP > 200 pg/mL et des antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive ont été identifiés comme des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque chez les patients qui présentaient une MRC de stade 4, mais pas chez les patients atteints de MRC de stade 3b.

La cardiomyopathie et le diabète sont fréquents chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich. Le taux de BNP doit être contrôlé avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive associée à une surcharge hydrique, tels que prise de poids subite ( $\geq 1,4$  kg en une journée ou  $\geq 2,3$  kg en une semaine), œdème périphérique et essoufflement. En cas d'apparition de signes et symptômes de surcharge hydrique, le taux de BNP (ou de NT-proBNP) doit être contrôlé et la surcharge hydrique doit être traitée conformément aux recommandations de bonne pratique. Le traitement par Skyclarys doit être interrompu pendant le traitement de la surcharge hydrique. Si la surcharge hydrique ne peut pas être traitée de façon appropriée, le traitement par Skyclarys doit être arrêté. Des contrôles plus fréquents, en fonction du jugement clinique, sont fortement recommandés chez les patients ayant des antécédents récents d'hospitalisation pour une surcharge hydrique due à la cardiomyopathie sous-jacente, chez les patients diabétiques présentant une MRC de stade 4 ou chez les patients présentant d'autres étiologies.

### Perte de poids

Le traitement par Skyclarys peut entraîner de légères pertes de poids. Il doit être recommandé aux patients de contrôler leur poids régulièrement. Des investigations supplémentaires doivent être réalisées en cas de perte de poids inexplicable ou cliniquement significative.

### Réactions d'hypersensibilité

Skyclarys est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité, incluant urticaire et rash (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 51 patients traités par Skyclarys à la dose de 150 mg/jour pendant 48 semaines, les événements d'hypersensibilité ont été très fréquents ( $\geq 1/10$ ). Tous les événements étaient non graves, et tous les événements rapportés chez les patients recevant l'omavéloxolone étaient de sévérité légère. Le délai d'apparition moyen dans le groupe traité par l'omavéloxolone était de 135 jours (minimum : 3 jours, maximum : 360 jours, médiane : 95 jours). Des réactions d'hypersensibilité incluant urticaire et rash ont également été rapportées après la commercialisation et dans d'autres études cliniques. Un cas grave d'hypersensibilité médicamenteuse a été notifié après la commercialisation, et tous les événements rapportés dans les autres études cliniques étaient de sévérité légère à modérée. En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité, des mesures appropriées doivent être mises en place si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hypersensibilité.

## Skyclarys contient du sodium

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

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

L'omavéloxolone est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 modifie la pharmacocinétique de l'omavéloxolone.

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone

##### *Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4*

Dans une étude clinique, l'administration concomitante de Skyclarys et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe ( $ASC_{0-inf}$ ) et de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'environ 4 fois et 3 fois, respectivement. Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de vérapamil (120 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'omavéloxolone de 1,24 fois et 1,28 fois, respectivement. Le vérapamil est un inhibiteur modéré connu du CYP3A4 et un inhibiteur du transporteur de la P-gp. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés ne peut être évitée, une réduction de la dose de Skyclarys et une surveillance doivent être envisagées (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 sont par exemple la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, la ciprofloxacine, la ciclosporine, le fluconazole et la fluvoxamine.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse étant des inhibiteurs du CYP3A4, les patients doivent être avertis qu'ils doivent éviter d'en consommer pendant le traitement par Skyclarys (voir rubrique 4.4).

##### *Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4*

Dans une étude clinique, l'administration concomitante d'omavéloxolone et d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A4, a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe ( $ASC_{0-inf}$ ) et de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'environ 49 % et 38 % respectivement. Du fait de la perte d'efficacité éventuelle, les patients traités par Skyclarys doivent être avertis qu'ils doivent éviter d'utiliser des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 pendant le traitement par Skyclarys et doivent envisager des alternatives, si possible. Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 sont par exemple la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis et l'éfavirenz.

#### Effet de l'omavéloxolone sur d'autres médicaments

Les interactions ci-dessous ont été évaluées dans des études cliniques menées chez des volontaires sains avec l'omavéloxolone administrée à la dose de 150 mg.

##### *Substrats du CYP3A4*

L'ASC du midazolam, un substrat du CYP3A4, était diminuée d'environ 45 % en cas d'administration concomitante avec l'omavéloxolone, ce qui indique que l'omavéloxolone est un inducteur faible du CYP3A4 et qu'elle peut réduire l'exposition aux substrats du CYP3A4. L'administration concomitante de Skyclarys peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il doit être recommandé aux patientes d'éviter l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux combinés (par exemple pilule, patch, anneau), de contraceptifs implantables et de pilules à base de progestatif seul (voir rubrique 4.6).

##### *Substrats du CYP2C8*

L'ASC du répaglinide, un substrat du CYP2C8, était diminuée d'environ 35 % en cas d'administration concomitante avec l'omavéloxolone, ce qui indique que l'omavéloxolone est un inducteur faible du CYP2C8 et qu'elle peut réduire l'exposition aux substrats du CYP2C8.

#### *Substrats de la BCRP*

L'ASC de la rosuvastatine, un substrat de la BCRP et d'OATP1B1, était diminuée d'environ 30 % en cas d'administration concomitante avec l'omavéloxolone, ce qui indique que l'omavéloxolone est un inducteur faible de la BCRP et qu'elle peut réduire l'exposition aux substrats de la BCRP.

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

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'omavéloxolone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Skyclarys ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les patientes doivent utiliser une contraception efficace avant le début du traitement par Skyclarys, pendant le traitement et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

Skyclarys peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Les patientes doivent être informées qu'elles doivent éviter l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux combinés (par exemple contraceptifs oraux, dispositifs transdermiques, anneau). Il doit être recommandé aux patientes qui utilisent des contraceptifs hormonaux d'avoir recours à une autre méthode de contraception (par exemple dispositif intra-utérin non hormonal) ou à une méthode non hormonale supplémentaire (par exemple préservatifs) pendant le traitement par Skyclarys et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de l'omavéloxolone dans le lait maternel. Chez la rate allaitante, l'omavéloxolone est excrétée dans le lait et des effets liés au médicament ont été observés chez les petits (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Skyclarys ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de Skyclarys sur la fertilité humaine. Les données chez l'animal n'indiquent pas d'altération de la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

L'omavéloxolone peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue peut survenir après la prise d'omavéloxolone (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par Skyclarys sont : augmentation des ALAT et céphalées (37,3 % chacun), perte de poids (34,0 %), nausées (33,3 %), augmentation des ASAT et fatigue (21,6 % chacun), diarrhée (19,6 %), douleur oropharyngée (17,6 %), vomissements (15,7 %), dorsalgie, contractures musculaires et grippe (13,7 % chacun) et diminution de l'appétit (11,8%).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 51 patients traités par Skyclarys à la dose de 150 mg/jour pendant 48 jours (exposition médiane : 0,92 patient année) sont présentés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et

fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Certains effets indésirables sont décrits plus en détail après le tableau 2.

**Tableau 2. Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Grippe	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité incluant urticaire et rash <sup>a</sup>	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent
	Hypertriglycéridémie	Fréquent
	Augmentation des lipoprotéines de très basse densité	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Douleur abdominale haute	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des ALAT	Très fréquent
	Augmentation des ASAT	Très fréquent
	Augmentation des GGT	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	Très fréquent
	Contractures musculaires	Très fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysménorrhée	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent
Investigations	Augmentation du BNP <sup>b</sup>	Fréquent
	Perte de poids <sup>c</sup>	Très fréquent

<sup>a</sup> Des cas ont été rapportés depuis la commercialisation avec une fréquence indéterminée.

<sup>b</sup> Selon les analyses biologiques montrant des valeurs  $> 200$  pg/mL.

<sup>c</sup> Selon les données de mesure du poids chez le médecin montrant une perte de poids  $\geq 5$  % pendant le traitement.  
ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; BNP = peptide natriurétique de type B ; GGT = gamma-glutamyltransférase.

### Description de certains effets indésirables

#### *Affections gastro-intestinales*

Chez les patients traités par Skyclarys dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, des nausées sont survenues chez 33,3 % des patients, une diarrhée chez 19,6 % des patients, des vomissements chez 15,7 % des patients, une douleur abdominale haute chez 9,8 % des patients et une douleur abdominale chez 7,8 % des patients. Tous les événements ont été évalués comme étant de sévérité légère à modérée et 75,8 % des événements sont survenus au cours des 12 premières semaines de traitement.



#### *Augmentations des transaminases*

Chez les patients traités par Skyclarys dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, les effets indésirables de type augmentations des transaminases comprenaient : augmentation des ALAT chez 37,3 % des patients, augmentation des ASAT chez 21,6 % et augmentation de la gamma-glutamyltransférase chez 5,9 %. Des interruptions du traitement en raison d'augmentations des transaminases ont été rapportées chez 11,8 % de l'ensemble des patients traités par Skyclarys. Conformément au protocole, le traitement a été arrêté chez un patient (2 %) en raison d'une augmentation des transaminases.

Chez les patients traités par Skyclarys, l'incidence des augmentations des ALAT ou des ASAT  $\geq 3 \times \text{LSN}$  pendant le traitement était de 29,4 %, avec des augmentations  $\geq 5 \times \text{LSN}$  chez 15,7 % des patients. En général, les augmentations  $\geq 3 \times \text{LSN}$  ont été transitoires et réversibles, les valeurs maximales étant observées au cours des 12 premières semaines de traitement chez 80 % de ces patients. Aucun patient n'a présenté un taux des ALAT ou des ASAT  $\geq 3 \times \text{LSN}$  lors de la visite de fin du traitement. En général, les valeurs moyennes ont diminué vers les valeurs initiales avec la poursuite du traitement ou après l'interruption du traitement. Aucun patient n'a présenté d'augmentation concomitante de la bilirubine totale  $> 1,5 \times \text{LSN}$ .

#### *Augmentation du BNP*

Dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, des augmentations du taux de BNP ont été observées chez les patients traités par Skyclarys. Le taux moyen de BNP était élevé à la semaine 4 et l'est resté jusqu'à la semaine 48, l'augmentation maximale moyenne étant observée à la semaine 24. Le taux moyen de BNP est resté inférieur à la LSN (inférieur à 100 pg/mL). Au total, une augmentation du taux de BNP par rapport à la valeur initiale et un taux supérieur à la LSN (100 pg/mL) ont été observés chez 13,7 % des patients traités par Skyclarys, contre 3,8 % des patients recevant le placebo ; 3,9 % des patients avaient un taux de BNP supérieur à 200 pg/mL pendant le traitement. Aucun arrêt du traitement en raison d'une augmentation du BNP n'a été rapporté.

#### *Anomalies lipidiques*

Chez les patients traités par Skyclarys dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, une hypertriglycémie a été rapportée chez 3,9 % des patients, une augmentation des lipoprotéines de très basse densité chez 3,9 % des patients et une hypercholestérolémie chez 2,0 % des patients. À la semaine 48 dans le groupe de traitement par Skyclarys, le taux moyen du cholestérol-LDL avait augmenté d'environ 25 mg/dL et le taux moyen du cholestérol-HDL avait diminué d'environ 5 mg/dL. Les taux moyens de cholestérol-LDL et de HDL sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement par Skyclarys.

#### *Perte de poids*

Dans l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, une perte de poids a été rapportée chez 2,0 % des patients traités par Skyclarys et 1,9 % des patients recevant le placebo. Aucun effet indésirable grave ni d'arrêt du traitement en raison d'une diminution de l'appétit ou d'une perte de poids n'a été rapporté dans les deux groupes.

La perte de poids a été observée après la semaine 24. Après 48 semaines de traitement, la perte de poids moyenne par rapport à la valeur initiale était de 1,35 kg (écart-type [ET] : 3,585 kg) dans le groupe Skyclarys et de 1,17 kg (ET : 4,108 kg) dans le groupe placebo. Parmi l'ensemble des patients des deux groupes de traitement ayant un IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$  à l'inclusion (Skyclarys,  $n = 37$  ; placebo,  $n = 37$ ), une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez 32,4 % des patients traités par Skyclarys contre 2,7 % des patients recevant le placebo.

#### Population pédiatrique

Selon les données issues des études randomisées contrôlées contre placebo, le profil de sécurité de Skyclarys chez les adolescents âgés de 16 ans à moins de 18 ans ( $n = 24$ ) concorde avec celui observé chez les patients adultes.

## 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**

Il n'existe pas d'antidote spécifique à Skyclarys. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX25

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme précis par lequel l'omavéloxolone exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich n'est pas connu. L'omavéloxolone active la voie du facteur nucléaire (dérivé de l'érythroïde 2) similaire à 2 (Nrf2) *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme. La voie Nrf2 est impliquée dans la réponse cellulaire au stress oxydatif. Un large faisceau de données montre que le taux et l'activité du facteur de transcription Nrf2 sont supprimés dans les cellules des patients atteints d'ataxie de Friedreich.

#### Effets pharmacodynamiques

L'omavéloxolone se lie à la protéine Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), une protéine qui régule l'activité de Nrf2. La liaison à Keap1 permet la translocation nucléaire de Nrf2 et la transcription de ses gènes cibles. Dans les fibroblastes isolés de patients atteints d'ataxie de Friedreich, l'omavéloxolone a induit une restauration du taux de la protéine Nrf2 et une augmentation de l'activité de la protéine Nrf2. L'omavéloxolone a également corrigé le dysfonctionnement mitochondrial et restauré l'équilibre des réactions d'oxydo-réduction dans ces cellules, ainsi que dans les neurones de modèles murins d'ataxie de Friedreich. Des signes d'activité pharmacodynamique ont été observés chez les patients traités par l'omavéloxolone, avec des variations dose-dépendantes des produits des gènes cibles de Nrf2, de la ferritinémie et du taux de GGT dans l'intervalle de doses de 20 mg à 300 mg. En général, les augmentations les plus importantes de ces biomarqueurs sériques par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez les patients qui recevaient 160 mg d'omavéloxolone.

#### Effet de l'omavéloxolone sur l'intervalle QT

Dans une étude QTc randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif, en cross-over en trois périodes menée chez des volontaires sains, l'omavéloxolone et ses principaux métabolites (M17 et M22) seuls ou en association n'ont pas entraîné d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc, puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % bilatéral estimé était inférieure au seuil de préoccupation réglementaire de 10 ms. La  $C_{max}$  moyenne de l'omavéloxolone de 319,4 ng/mL observée dans l'étude représentait 4,5 fois la  $C_{max}$  moyenne à l'état d'équilibre prédite chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich (71,5 ng/mL) ; cette valeur reflète le cas le plus défavorable en matière d'exposition clinique, soit une augmentation de 4,5 fois de la  $C_{max}$  si l'omavéloxolone est prise au cours d'un repas.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de Skyclarys dans le traitement de l'ataxie de Friedreich ont été évaluées dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo en deux parties (étude 1

[NCT02255435 ; n° EudraCT 2015-002762-23]) et continuent à être évaluées dans une phase d'extension en ouvert de l'étude 1 actuellement en cours.

### Étude 1 partie 2

L'étude 1 partie 2 était une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de Skyclarys administré pendant 48 semaines chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich. Au total, 103 patients dont 24 adolescents ont été randomisés (1:1) pour recevoir Skyclarys 150 mg/jour (N = 51) ou le placebo (N = 52). Les patients ayant un taux de BNP > 200 pg/mL avant l'inclusion dans l'étude ou des antécédents d'insuffisance cardiaque gauche cliniquement significative et/ou de maladie cardiaque cliniquement significative, à l'exception d'une cardiopathie légère à modérée associée à l'ataxie de Friedreich, étaient exclus de l'étude 1. De plus, les patients étaient exclus de l'étude 1 s'ils avaient des antécédents de maladie hépatique cliniquement significative (par exemple fibrose, cirrhose, hépatite) ou d'anomalies cliniquement significatives des paramètres biologiques lors de la sélection, incluant un taux d'ALAT et/ou d'ASAT > 1,5 × LSN, de bilirubine > 1,2 × LSN, de phosphatase alcaline > 2 × LSN ou un taux d'albumine inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN). La randomisation était stratifiée en fonction du statut de déformation en pied creux. La population de patients avec pied creux était définie comme les patients présentant une perte d'appui latéral et le statut de pied creux était établi si un rayon lumineux était visible sous la voûte plantaire du patient, celui-ci étant pieds nus et en appui sur les pieds. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation du score de l'échelle d'évaluation de l'ataxie de Friedreich modifiée (*modified Friedreich's Ataxia Rating Scale* - mFARS) à la semaine 48 chez les patients sans pied creux (population complète d'analyse [FAS - *full analysis set*] ; n = 82) dans le groupe traité par Skyclarys par rapport au groupe recevant le placebo. L'échelle mFARS est un outil d'évaluation clinique du fonctionnement du patient, qui comprend quatre domaines visant à évaluer la fonction bulbaire, la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs et la stabilité en position debout. Le score maximal de l'échelle mFARS est de 99 ; plus le score mFARS est faible et moins le handicap physique est important. Dans la population FAS, 53,7 % des patients étaient de sexe masculin. L'âge moyen lors de l'inclusion dans l'étude était de 23,9 ans et l'âge moyen lors de l'apparition de l'ataxie de Friedreich était de 15,5 ans. Les scores de l'échelle mFARS et de l'échelle d'évaluation des activités quotidienne spécifique à l'ataxie de Friedreich (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living* - FAADL) étaient respectivement de 39,83 et 10,29 points. La taille moyenne de l'expansion du triplet GAA dans le premier intron du gène de la frataxine (triplet GAA1) était de 714,8 répétitions. Lors de l'inclusion dans l'étude, 92,7 % des patients étaient ambulatoires, 37,8 % avaient des antécédents de cardiomyopathie et 2,4 % avaient des antécédents de diabète sucré.

Par rapport au placebo, le traitement par Skyclarys a entraîné une amélioration significative des scores mFARS, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de -2,41 (erreur standard [ES] : 0,955) (p = 0,0138) (tableau 3). Pour toutes les composantes de l'échelle mFARS, incluant la déglutition (fonction bulbaire), la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs et la stabilité en position verticale, les scores étaient en faveur de Skyclarys par rapport au placebo.

**Tableau 3. Étude 1 partie 2 : scores mFARS (population FAS)**

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
<b>Score mFARS total</b>		
Inclusion		
n	40	42
Moyenne (ET)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Semaine 48		
n	34	41
Moyenne (ET)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Variation à la semaine 48 par rapport à l'inclusion		
Moyenne des MC (ES)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Différence de la moyenne des MC (ES)	-2,41 (0,955)	-
Valeur p <i>versus</i> placebo	0,0138	

Abréviations : FAS = *Full Analysis Set* ; MC = moindres carrés ; mFARS = *modified Friedreich's ataxia rating scale*.

Remarque : le score mFARS peut aller de 0 à 99 points. Pour chaque domaine de l'échelle mFARS, le score minimal est de 0. Les scores maximaux de chaque domaine sont les suivants : 11 points pour la fonction bulbaire, 36 points pour la coordination des membres supérieurs, 16 points pour la coordination des membres inférieurs et 36 points pour la stabilité en position debout.

Dans l'ensemble de la population randomisée (N = 103), qui incluait tous les patients quel que soit le statut de pied creux, par rapport au placebo, Skyclarys a entraîné une amélioration des scores mFARS, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de -1,94 (erreur standard : 0,894) (valeur p nominale = 0,0331).

Dans les analyses exploratoires en sous-groupes, les estimations ponctuelles des variations du score mFARS étaient systématiquement en faveur de Skyclarys par rapport au placebo dans les sous-groupes définis en fonction de l'âge à l'inclusion, du statut ambulateur et du nombre de répétitions GAA1 (tableau 4).

**Tableau 4. Étude 1 partie 2 : variation des scores mFARS à la semaine 48 dans les sous-groupes (population FAS)**

Sous-groupe	Différence de la moyenne des moindres carrés <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur p
Âge		
< 18 ans (n = 20)	-4,21 (-8,48 ; 0,06)	0,0532
≥ 18 ans (n = 62)	-1,59 (-3,77 ; 0,58)	0,1486
Nbre de répétitions GAA1 ≥ 675		
Oui (n = 39)	-4,27 (-6,96 ; -1,58)	0,0024
Non (n = 28)	-1,95 (-5,20 ; 1,29)	0,2325
Statut ambulateur		
Non ambulateurs (n = 6)	-4,57 (-11,41 ; 2,27)	0,1864
Ambulateurs (n = 76)	-2,20 (-4,22 ; -0,18)	0,0336

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; FAS = *Full analysis set* ; nombre de répétitions GAA1 = nombre de répétitions du triplet guanine-adenine-adenine dans l'allèle GAA1 ; mFARS = *modified Friedreich's ataxia rating scale*.

<sup>a</sup> Différence des moindres carrés : Skyclarys – placebo.

Bien que l'étude 1 n'ait pas eu la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence dans les résultats des principaux critères d'évaluation secondaires, les scores des échelles d'appréciation globale du changement par le patient (PGIC - *Patient Global Impression of Change*) et d'appréciation globale du changement par le clinicien (CGIC - *Clinical Global Impression of Change*), les scores PGIC et CGIC étaient numériquement améliorés chez les patients traités par Skyclarys par rapport aux patients recevant le placebo dans la population d'analyse principale (différence de la moyenne des moindres carrés [MC] du score PGIC = -0,43, différence de la moyenne des MC du score CGIC = -0,13). De plus, par rapport au placebo, le traitement par Skyclarys a entraîné des améliorations numériques des score FA-ADL, avec une différence de la moyenne des MC de -1,30 points (erreur standard = 0,629).

Dans une analyse *post hoc* du traitement en ouvert au long cours par Skyclarys selon une méthode d'appariement sur le score de propension, les scores mFARS étaient plus faibles à l'année 3 chez les patients traités par Skyclarys que dans une cohorte de témoins historiques appariés d'une étude de l'histoire naturelle de la maladie. Cette analyse exploratoire doit être interprétée avec précaution en raison des limites des données collectées en dehors d'une étude contrôlée, susceptibles d'entraîner des biais.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Skyclarys dans la population pédiatrique âgée de 2 ans à moins de 16 ans dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration par voie orale chez des volontaires sains à jeun, l'omavéloxolone était absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales généralement observées 7 à 14 heures après la prise. L'absorption de l'omavéloxolone était 2,3 fois plus rapide chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich que chez les volontaires sains à jeun.

L'administration concomitante d'un repas hyperlipidique a entraîné une légère augmentation (de 1,15 fois) de l'ASC du temps 0 extrapolé à l'infini ( $ASC_{0-inf}$ ), mais une augmentation de 4,5 fois de la  $C_{max}$  par rapport à l'administration à jeun. Il est recommandé de prendre Skyclarys en dehors des repas.

La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-inf}$  de l'omavéloxolone étaient comparables lorsque le contenu des gélules était saupoudré sur de la compote de pommes ou que les gélules étaient avalées entières. Le temps médian pour atteindre la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) de l'omavéloxolone a été réduit d'environ 10 heures à 6 heures lorsque le contenu des gélules était saupoudré sur de la compote de pommes.

La biodisponibilité absolue ou relative de l'omavéloxolone n'a pas été étudiée.

### Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains à jeun, l'exposition plasmatique totale (ASC) à l'omavéloxolone augmentait de façon dose-dépendante et proportionnelle à la dose, mais la  $C_{max}$  augmentait de façon moins que proportionnelle à la dose.

### Distribution

Le taux de liaison de l'omavéloxolone aux protéines plasmatiques humaines est de 97 %. L'omavéloxolone présente une perméabilité membranaire faible à modérée. Le volume apparent de distribution moyen est de 7 361 litres (105 L/kg).

### Biotransformation

Après administration par voie orale d'une dose unique de [ $^{14}C$ ]-omavéloxolone chez des hommes volontaires sains, l'omavéloxolone était éliminée par métabolisme induit par le CYP3A4, avec formation de 30 métabolites dont 7 ont été quantifiés et identifiés. Les métabolites M22 et M17 étaient les métabolites majeurs dans le plasma, et représentaient respectivement 18,6 % et 10,9 % de la radioactivité plasmatique totale. Les autres métabolites étaient mineurs, chacun représentant moins de 10 % de la radioactivité plasmatique totale. Aucun métabolite n'a d'activité pharmacologique significative.

### Élimination

Après administration par voie orale d'une dose unique d'omavéloxolone radiomarquée chez des hommes volontaires sains, environ 92,5 % de la radioactivité administrée ont été récupérés sur une période de 528 heures : 92,4 % dans les fèces et 0,1 % dans les urines. La majorité (90,7 %) de la dose administrée a été récupérée dans les fèces dans les 96 heures suivant l'administration.

La clairance plasmatique apparente moyenne de l'omavéloxolone est de 109 litres/heure et la demi-vie terminale plasmatique apparente moyenne est de 58 heures (32 à 94 heures).

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

##### *Effets de l'âge, du sexe et du poids sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone*

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge (16 à 71 ans), le sexe ou le poids n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone et aucun ajustement de la posologie sur la base de ces facteurs n'est nécessaire.

#### Insuffisance rénale

Les analyses de pharmacocinétique de population ont confirmé l'absence d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone en cas de valeur du débit de filtration glomérulaire estimé  $\geq 63$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'effet de l'insuffisance rénale modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone n'est pas connu.

#### Insuffisance hépatique

La clairance de l'omavéloxolone était diminuée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh), ce qui entraînait une exposition plasmatique à l'omavéloxolone plus élevée. Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, des augmentations de l'ASC allant jusqu'à 65 % et de la C<sub>max</sub> allant jusqu'à 83 % ont été observées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'ASC de l'omavéloxolone était augmentée de 117 % par rapport à la valeur chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Les données chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère sont toutefois limitées. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), il n'a pas été observé de modification de l'ASC et la C<sub>max</sub> n'était augmentée que de 29 %. La posologie recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique est présentée à la rubrique 4.2.

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

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

Selon les données d'une batterie de tests de mutagenicité *in vitro* et *in vivo*, l'omavéloxolone est considérée comme ayant un faible potentiel génotoxique. L'omavéloxolone n'a pas été cancérogène dans une étude de cancérogenèse de 6 mois chez la souris rasH2 jusqu'aux doses correspondant à environ 14,6 fois et 54,5 fois (chez les mâles et les femelles respectivement) la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur la base de l'exposition systémique (ASC) chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich.

Les données précliniques ont montré des toxicités liées à l'omavéloxolone. Chez le rat, une atteinte rénale irréversible (dégénérescence tubulaire multifocale/régénérescence accompagnées d'une protéinurie) a été observée aux doses cliniquement pertinentes chez le rat après le 28<sup>e</sup> jour d'administration quotidienne par voie orale d'une période allant jusqu'à 6 mois. De plus, des anomalies réversibles de type hyperplasie de l'appareil gastro-intestinal (pré-estomac, œsophage, larynx) ont été observées chez le rat et le singe dès le 28<sup>e</sup> jour d'administration d'une période allant jusqu'à 6 mois et 9 mois chez le rat et le singe respectivement. Au 6<sup>e</sup> mois de traitement à la dose la plus élevée, une hyperplasie de l'épithélium malpighien avait entraîné un carcinome épidermoïde envahissant l'estomac glandulaire et non glandulaire chez un rat mâle.

#### Fertilité et développement embryonnaire précoce

L'omavéloxolone administrée par voie orale aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour chez des rats mâles pendant 28 jours avant l'accouplement et pendant toute la période d'accouplement et chez des rates

pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au jour 7 de gestation, n'a pas altéré la fertilité mâle ou femelle. Cependant, des pertes et résorptions embryonnaires pré- et post-implantation et une diminution du nombre d'embryons viables ont été observées à la dose correspondant à environ 6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur la base de l'exposition systémique. Il n'a pas été observé d'effets en termes de pertes pré- et post-implantation à la dose correspondant à environ 2 fois la DMRH sur la base de l'exposition systémique.

#### Développement embryonnaire et fœtal

Dans une étude de toxicité embryonnaire et fœtale chez le rat, il n'a pas été détecté de toxicité maternelle ni d'anomalies embryonnaires ou fœtales à une dose orale correspondant à environ 6 fois la DMRH sur la base de l'exposition systémique. Cependant, aux doses induisant des expositions correspondant à 19 fois l'exposition à la DMRH, des pertes et résorptions post-implantations ainsi que des diminutions du nombre de fœtus viables, de la taille des portées et du poids des fœtus ont été observées. Une étude du développement embryonnaire et fœtal chez le lapin a montré une toxicité maternelle associée à des mises bas prématurées et avortements ainsi qu'à un poids faible des fœtus à une dose induisant une exposition inférieure (de 0,7 fois) à l'exposition à la DMRH ; dans la même étude toutefois, il n'a pas été observé de malformations fœtales à la dose correspondant à environ 1,4 fois la DMRH sur la base de l'exposition systémique.

#### Développement pré- et post-natal

Dans une étude du développement pré- et post-natal chez le rat, l'administration d'omavéloxolone aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse et jusqu'à l'allaitement a entraîné une augmentation du pourcentage de portées avec des petits mort-nés, à une réduction de la survie des petits de la première génération et à une diminution du poids moyen des petits. Il a été observé une diminution de la fonction de reproduction (diminution des nombres moyens de corps jaunes et de sites d'implantation) chez les femelles F1 et un retard de maturation sexuelle chez les mâles F1 à la dose correspondant à environ 6 fois la DMRH sur la base de l'exposition systémique. Il n'a pas été constaté d'effets indésirables à la dose correspondant à environ 2 fois la DMRH sur la base de l'exposition systémique. Des augmentations dose-dépendantes des concentrations plasmatiques de l'omavéloxolone dues à l'excrétion de l'omavéloxolone dans le lait ont été observées chez les petits. Les effets étaient directement corrélés à l'exposition à l'omavéloxolone.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

#### Enveloppe de la gélule

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Bleu brillant FCF (E133)  
Oxyde de fer jaune (E172)

## Encre d'impression

Gomme laque (E904)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

Boîte de 90 gélules.

Boîte de 270 gélules (3 flacons de 90 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières de conservation**

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**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

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

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

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

Date de première autorisation : 9 février 2024

## **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 <https://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED

United Drug House

Magna Drive

Magna Business Park

Citywest Road

Dublin 24

D24 XKE5

Irlande

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp,

Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **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 de 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****BOÎTE EXTÉRIEURE - CONDITIONNEMENT UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Skyclarys 50 mg gélules  
omavéloxolone

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

Chaque gélule contient 50 mg d'omavéloxolone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules

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

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**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****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**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

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

EU/1/23/1786/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Skyclarys 50 mg

**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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EXTÉRIEURE POUR 3 FLACONS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Skyclarys 50 mg gélules  
omavéloxolone

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

Chaque gélule contient 50 mg d'omavéloxolone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

270 gélules (3 flacons de 90 gélules)

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

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**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****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**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

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

EU/1/23/1786/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Skyclarys 50 mg

**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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON POUR TOUTES LES PRÉSENTATIONS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Skyclarys 50 mg gélules  
omavéloxolone

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

Chaque gélule contient 50 mg d'omavéloxolone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules.

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

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**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 PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/23/1786/001  
EU/1/23/1786/002

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Skyclarys 50 mg gélules omavéloxolone

▼ 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.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Skyclarys et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skyclarys
3. Comment prendre Skyclarys
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Skyclarys
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

##### **Qu'est-ce que Skyclarys ?**

Skyclarys contient la substance active omavéloxolone, qui active une protéine spécifique appelée Nrf2 dans l'organisme.

##### **Dans quels cas Skyclarys est-il utilisé ?**

Skyclarys est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 16 ans pour le traitement de l'ataxie de Friedreich, une maladie neurodégénérative entraînant des troubles de la motricité. L'ataxie de Friedreich est une maladie génétique rare qui provoque une atteinte progressive du système nerveux et des difficultés motrices.

##### **Comment agit Skyclarys ?**

La protéine Nrf2 présente dans l'organisme joue un rôle essentiel dans la réponse au stress oxydatif (un état pouvant provoquer des dommages aux cellules de l'organisme) et a un rôle protecteur contre les maladies neurodégénératives. Chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich, l'activité de la protéine Nrf2 est réduite. Skyclarys active la protéine Nrf2 afin qu'elle puisse jouer son rôle contre le stress oxydatif.

Dans une étude clinique, les patients traités par Skyclarys ont eu de meilleurs scores aux tests de la fonction neurologique que les patients qui recevaient un produit ne contenant pas de substance active.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skyclarys**

**Ne prenez jamais Skyclarys** si vous êtes allergique à l'omavéloxolone 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 prendre Skylarys :**

- Si vous présentez des troubles du foie (troubles hépatiques), votre médecin pourra décider de modifier la dose ou de ne pas débiter le traitement par Skylarys.
- Signalez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant de commencer le traitement par Skylarys.

Votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie et votre taux de cholestérol avant le début du traitement par Skylarys. Il contrôlera également votre taux de BNP (« peptide natriurétique de type B », dont le taux sanguin peut indiquer la présence de troubles cardiaques) avant le début du traitement par Skylarys.

### **Adressez-vous à votre médecin pendant le traitement par Skylarys**

Contactez immédiatement votre médecin si pendant le traitement par Skylarys, vous présentez une prise de poids subite, un gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds ou un essoufflement, qui peuvent être des signes ou symptômes de troubles cardiaques. Votre médecin décidera du traitement nécessaire et déterminera si Skylarys doit être poursuivi.

Consultez votre médecin si vous présentez une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique ou de type allergique pouvant inclure une éruption accompagnée de démangeaisons et une éruption cutanée).

Pendant votre traitement par Skylarys, votre médecin vérifiera les analyses de sang. Elles comprendront un bilan hépatique destiné à vérifier le fonctionnement de votre foie pendant le traitement par Skylarys. En cas d'apparition de troubles du foie, votre médecin déterminera si le traitement par Skylarys doit être arrêté. Les autres analyses de sang que demandera votre médecin seront destinées à contrôler vos taux de cholestérol et de BNP après le début du traitement par Skylarys.

Informez votre médecin si vous perdez du poids pendant le traitement par Skylarys.

### **Enfants et adolescents**

Skylarys ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans car le médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Skylarys**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, certains médicaments peuvent modifier la façon dont Skylarys agit. De plus, Skylarys peut modifier la façon dont certains médicaments agissent.

Certains médicaments peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables de Skylarys en augmentant la concentration de Skylarys dans le sang. Certains de ces médicaments sont :

- itraconazole, fluconazole ou kétoconazole (des médicaments antifongiques utilisés pour traiter différentes infections causées par des champignons) ;
- ciclosporine (un médicament utilisé après une transplantation d'organe) ;
- ciprofloxacine ou clarithromycine (des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes) ;
- fluvoxamine (un antidépresseur appelé inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [ISRS]).

Si votre médecin prescrit l'un de ces médicaments, il pourra être nécessaire de réduire votre dose de Skylarys afin d'empêcher la survenue d'effets indésirables pendant le traitement par les deux médicaments simultanément.

Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité de Skylarys en diminuant sa concentration dans le sang. Certains de ces médicaments sont :

- millepertuis (un produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression légère) ;
- rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose) ;

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone (des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie) ;
- éfavirenz (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

Skyclarys peut diminuer l'efficacité de certains autres médicaments en diminuant leur concentration dans le sang. Certains de ces médicaments sont :

- midazolam (un médicament utilisé comme sédatif et pour traiter l'agitation sévère) ;
- répaglinide (un médicament utilisé pour traiter le diabète de type 2) ;
- rosuvastatine (une statine utilisée pour faire diminuer les taux de lipides nocifs) ;
- contraceptifs hormonaux (par exemple pilule, dispositif transdermique ou anneau).

**Informez votre médecin** si vous prenez tout médicament, en particulier ceux mentionnés ci-dessus, car la façon dont Skyclarys ou les autres médicaments agissent peut être modifiée.

### **Skyclarys avec des aliments et boissons**

Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par Skyclarys.

### **Grossesse**

Vous ne devez pas prendre Skyclarys si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Skyclarys, informez immédiatement votre médecin.

### **Contraception**

Skyclarys peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Vous devez utiliser une autre méthode contraceptive, par exemple un DIU (dispositif intra-utérin) non hormonal ou une méthode barrière telle que des préservatifs. Une méthode contraceptive fiable doit être utilisée pendant le traitement par Skyclarys et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement. Vous devez parler avec votre médecin de la méthode contraceptive la plus appropriée pour vous.

### **Allaitement**

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Skyclarys. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

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

Certains patients peuvent se sentir fatigués après la prise de ce médicament. Si vous vous sentez fatigué(e) après avoir pris Skyclarys, vous devrez éviter de conduire et d'utiliser des machines.

### **Skyclarys contient une quantité négligeable de sodium**

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

## **3. Comment prendre Skyclarys**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 150 mg (3 gélules) une fois par jour.

### **Comment prendre Skyclarys**

- Prenez les gélules à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après un repas.
- Prenez les gélules à peu près à la même heure chaque jour.
- Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau.
- Si vous ne pouvez pas avaler les gélules entières, ouvrez-les et saupoudrez la totalité du contenu sur deux cuillères à soupe de compote de pommes. Le mélange avec la compote de

pommes doit être ingéré immédiatement après avoir été préparé. Ne conservez pas le mélange pour le prendre plus tard.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra décider de modifier la dose ou de ne pas mettre en route le traitement par Skyclarys.

Certains médicaments peuvent provoquer des effets indésirables lorsqu'ils sont pris avec Skyclarys. Si votre médecin prescrit l'un de ces médicaments pendant votre traitement par Skyclarys, il pourra réduire la dose de Skyclarys afin d'empêcher la survenue d'effets indésirables pendant le traitement par les deux médicaments simultanément.

Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, **ne prenez pas** d'autres gélules pour compenser. Prenez les gélules au moment habituel le lendemain.

#### **Si vous avez pris plus de Skyclarys que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une dose de Skyclarys supérieure à celle prescrite par votre médecin, consultez immédiatement un médecin. Emportez cette notice.

#### **Si vous oubliez de prendre Skyclarys**

Si vous avez oublié de prendre une dose de Skyclarys, prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain. **Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Skyclarys**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin.

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

### **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.

#### **Certains effets indésirables de Skyclarys peuvent être ou devenir graves.**

**Contactez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un de ces effets indésirables :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- Troubles digestifs. Les symptômes peuvent être :
  - nausées (envie de vomir)
  - diarrhée
  - vomissements
  - douleur abdominale
  - perte de poids

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Les résultats de vos analyses de sang pourraient montrer :

- des taux sanguins élevés d'enzymes du foie (effet indésirable très fréquent, peut affecter plus d'1 patient sur 10) ;
- un taux élevé de BNP (indiquant des troubles cardiaques) (effet indésirable fréquent, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) ;
- des modifications des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides (effet indésirable fréquent, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10).

Votre médecin décidera du traitement nécessaire et déterminera si le traitement par Skyclarys doit être poursuivi.

### **Autres effets indésirables éventuels de Skyclarlys**

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- maux de tête ;
- fatigue ;
- mal de gorge ;
- douleurs dorsales ;
- contractures musculaires ;
- grippe ;
- diminution de l'appétit ;
- hypersensibilité (réaction allergique ou de type allergique pouvant inclure une éruption accompagnée de démangeaisons et une éruption cutanée).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- infection des voies urinaires (infection des structures qui transportent l'urine) ;
- douleurs menstruelles chez les femmes (crampes menstruelles).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Skyclarlys**

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 après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Si les gélules sont ouvertes et que le contenu est mélangé avec de la compote de pommes, le mélange doit être ingéré en totalité immédiatement après avoir été préparé. Voir « Comment prendre Skyclarlys » à la rubrique 3.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la boîte est endommagée ou a été ouverte.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### **Ce que contient Skyclarlys**

- La substance active est l'omavéloxolone.
- Chaque gélule contient 50 mg d'omavéloxolone.
- Les autres composants sont :
  - Contenu de la gélule* : amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
  - Enveloppe de la gélule* : hypromellose, dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF (E133), oxyde de fer jaune (E172).
  - Encre d'impression* : gomme laque (E904), dioxyde de titane (E171).



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

Les gélules de Skyclarys 50 mg ont un corps opaque vert clair portant la mention « RTA 408 » imprimée à l'encre blanche et une coiffe bleue portant la mention « 50 » imprimée à l'encre blanche.

Skyclarys 50 mg est présenté en boîte contenant 90 gélules et en boîte de trois flacons contenant chacun 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Pays-Bas

### **Fabricant(s)**

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED  
United Drug House  
Magna Drive  
Magna Business Park  
Citywest Road  
Dublin 24  
D24 XKE5  
Irlande

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp,  
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**

Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 899 9880

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: +45 77 41 57 57

#### **Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

#### **Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

#### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 584 9901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 21 260 13 44

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**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 <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.