

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omaveloxolone Reata 50 mg, gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg d'omaveloxolone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule opaque avec un corps blanc et une tête blanche.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules est indiqué pour 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

##### Posologie

La dose recommandée de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules est de 150 mg (3 gélules de 50 mg chacune) une fois par jour.

En cas de vomissement, Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ne doit pas être remplacée par une dose supplémentaire.

Si une dose est oubliée, la prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Ne pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.

##### *Modifications de la dose en cas de traitement concomitant*

Les doses recommandées pour l'administration concomitante de l'omaveloxolone avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 (CYP) 3A4 sont décrites dans le tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées pour l'omaveloxolone en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou inducteurs**

Classe de médicaments concomitants	Schéma posologique
<b>Inhibiteur puissant du CYP3A4</b>	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante.  Si l'administration concomitante ne peut être évitée : <ul style="list-style-type: none"><li>- Réduire la dose d'om<span>ave</span>loxolone à 50 mg une fois par jour en surveillant étroitement les 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>
<b>Inhibiteur modéré du CYP3A4</b>	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante.  Si l'administration concomitante ne peut être évitée : <ul style="list-style-type: none"><li>- Réduire la dose d'om<span>ave</span>loxolone à 100 mg une fois par jour en surveillant étroitement les effets indésirables.</li><li>- Si des effets indésirables apparaissent, réduire encore la dose d'om<span>ave</span>loxolone à 50 mg une fois par jour.</li></ul>
<b>Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4</b>	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées si possible.

##### *Population âgée*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour la population âgée (section 5.2).

### Insuffisance hépatique

Des modifications de la dose sont requises pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir section 5.2) :

**Tableau 2 : Modifications de la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

Classification des déficiences (Child-Pugh)	Schéma posologique
Sévère (classe C de Child-Pugh)	Éviter l'utilisation de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules
Modérée (classe B de Child-Pugh)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 100 mg une fois par jour avec surveillance étroite des effets indésirables</li><li>- Envisager de réduire la dose à 50 mg une fois par jour en cas d'apparition d'effets indésirables.</li></ul>
Légère (classe A de Child-Pugh)	150 mg une fois par jour

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules 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.

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doit être pris à jeun au moins une heure avant le repas (voir les rubriques 4.5 et 5.2).

Les gélules de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doivent être avalées en entier et ne doivent pas être écrasées ni croquées avant d'être avalées.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules entières, les gélules de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules peuvent être ouvertes et le contenu entier saupoudré sur 2 cuillères à soupe de compote de pommes. Les patients doivent consommer immédiatement la totalité du médicament / mélange du médicament avec la nourriture, à jeun, au moins une heure avant le repas. Il ne doit pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure (voir section 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

### Élévations des taux d'aminotransférases

Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules utilisé dans le cadre d'études cliniques sur des patients atteints d'ataxie de Friedreich a été associé à des élévations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (voir la rubrique 4.8). Des élévations des taux d'aminotransférases < 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été signalées chez la majorité des patients. Les valeurs maximales ont été observées au cours des 12 premières semaines de traitement. Les élévations initiales ont été suivies d'une tendance à la normalisation des valeurs.

Les taux d'ALAT, d'ASAT, et de bilirubine doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement, puis périodiquement par la suite selon les indications cliniques. Si l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT est > 5 x LSN, le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doit être immédiatement arrêté et les tests de la fonction hépatique répétés dès que possible. Si les anomalies biologiques se stabilisent ou disparaissent, le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules peut être repris. Si l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT est > 3 x LSN et l'augmentation du taux de bilirubine est > 2 x LSN, Omaveloxolone Reata 50mg, gélules

doit être immédiatement arrêté et les tests de la fonction hépatique répétés. Les tests doivent être poursuivis si nécessaire. Lorsque les anomalies de laboratoire se stabilisent ou disparaissent le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules peut être repris avec une fréquence appropriée de surveillance de la fonction hépatique .

#### Interactions médicamenteuses

L'omaveloxolone est principalement métabolisée par les CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut augmenter de manière significative l'exposition systémique à Omaveloxolone Reata 50mg, gélules (voir la rubrique 5.2). Une réduction de la dose de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doit être envisagée avec une surveillance si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ne peut être évitée (voir section 4.2). L'utilisation concomitante de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut diminuer de manière significative l'exposition à l'omaveloxolone (voir section 4.5), ce qui peut réduire l'efficacité de l'omaveloxolone. Les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doivent être avertis qu'ils doivent éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4. Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées si possible (voir sections 4.2 et 4.5).

#### Anomalies lipidiques

Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a été associé à une augmentation du taux de cholestérol LDL et à une diminution du taux de cholestérol HDL. Les paramètres lipidiques doivent être évalués avant l'instauration du traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et surveillés de manière périodique pendant le traitement. Les anomalies lipidiques doivent être prises en charge conformément aux directives cliniques standards.

#### Élévation du taux de peptide natriurétique de type B (B-natriuretic peptide, BNP)

Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a été associé à une augmentation du taux de BNP sans augmentation de la tension artérielle ou d'événements associés de surcharge liquidienne ou d'insuffisance cardiaque congestive. Dans l'étude 1, 14% des patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ont présenté une augmentation du taux de BNP par rapport aux valeurs initiales et un taux de BNP supérieur à la limite supérieure de la normale (100 pg/ml), comparé à 4% des patients ayant reçu le placebo. L'incidence de l'élévation du BNP au-dessus de 200 pg/ml était de 4 % chez les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules. On ne sait pas si les élévations du BNP dans l'étude 1 sont liées à Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ou à la maladie cardiaque associée à l'ataxie de Friedreich.

La cardiomyopathie et le diabète sucré sont fréquents chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich. Le taux de BNP doit être surveillé avant et périodiquement pendant le traitement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive associée à la surcharge liquidienne, tels qu'une soudaine prise de poids ( $\geq 1,4$  kg en un jour ou  $\geq 2,3$  kg en une semaine), un œdème périphérique, et un essoufflement. Si les signes et symptômes de surcharge liquidienne se développent, le taux de BNP (ou NT-proBNP) doit être surveillé et le patient doit être pris en charge conformément aux directives cliniques standards. Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doit être interrompu pendant la prise en charge de la surcharge liquidienne, puis repris une fois que celle-ci aura été traitée. Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doit être arrêté si la surcharge liquidienne ne peut pas être prise en charge de manière appropriée. Selon le jugement clinique, une surveillance plus fréquente des patients ayant récemment été hospitalisés pour une surcharge liquidienne due à une cardiomyopathie sous-jacente, à une maladie rénale chronique diabétique de stade IV ou à d'autres étiologies est fortement recommandée.

#### Perte de poids

Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a été associé à une légère perte de poids. Il doit être indiqué aux patients de surveiller leur poids régulièrement. Les patients présentant une perte de poids cliniquement significative et inexpliquée devront faire l'objet d'évaluations supplémentaires.

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules contient du sodium.

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

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

Omaveloxolone Reata est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou d'inducteurs du CYP3A4 aura une incidence sur la pharmacocinétique de l'omaveloxolone.

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

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

Dans le cadre d'une étude clinique, l'administration simultanée de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a conduit à une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'environ 4 fois et 3 fois, respectivement. Dans une étude clinique sur des sujets sains, l'administration concomitante de vérapamil (120 mg une fois par jour) a augmenté l'ASC et la  $C_{max}$  de l'omaveloxolone d'environ 1,24 fois et 1,28 fois, respectivement. Le vérapamil est un inhibiteur modéré connu du CYP3A4 et un inhibiteur du transporteur P-gp. Il est recommandé de réduire la posologie de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et de surveiller si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est inévitable (voir rubriques 4.2 et 4.4). La clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, la ciprofloxacine, la ciclosporine, le fluconazole et la fluvoxamine sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

Étant donné que le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont des inhibiteurs du CYP3A4, les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doivent être avertis d'éviter de consommer ces produits pendant qu'ils reçoivent Omaveloxolone Reata 50mg, gélules (voir la rubrique 5.2).

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

L'omaveloxolone est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut diminuer de manière significative l'exposition à l'omaveloxolone, ce qui peut réduire l'efficacité de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules. En raison de la perte potentielle d'efficacité, les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules doivent être avertis qu'ils doivent éviter d'utiliser des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 lorsqu'ils prennent Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et que des alternatives doivent être envisagées si possible. La carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis et l'éfavirenz sont des exemples d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

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

Les substrats suivants ont été évalués dans le cadre d'études cliniques portant sur l'administration de 150 mg d'omaveloxolone chez des volontaires sains :

##### *Substrats du CYP3A4*

L'ASC du midazolam, un substrat du CYP3A4, a diminué d'environ 45 % lorsqu'il était administré avec l'omaveloxolone. Cela indique que l'omaveloxolone est un inducteur faible du CYP3A4 et peut réduire l'exposition aux substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux et des médicaments antispastiques. Il est conseillé aux patientes d'éviter l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux combinés (par exemple, pilule, patch, anneau), d'implants et de pilules à base de progestatif seul (voir section 4.6).

##### *Substrats du CYP2C8*

L'ASC du répaglinide, un substrat du CYP2C8, a diminué d'environ 35 % lorsqu'il était administré concomitamment à l'omaveloxolone, ce qui indique que l'omaveloxolone est un inducteur faible du CYP2C8 et peut réduire l'exposition aux substrats du CYP2C8.

##### *Substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)*

L'ASC de la rosuvastatine, un substrat de BCRP et de l'OATP1B1, a diminué d'environ 30 % lorsqu'elle était administrée avec l'omaveloxolone. Cela indique que l'omaveloxolone est un inducteur faible de la BCRP et 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 Omaveloxolone Reata 50mg, gélules chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception. Les patientes doivent utiliser une contraception efficace, avant de commencer le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir section 4.5). Il est conseillé aux patientes d'éviter l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux combinés (par exemple, pilule, patch, anneau). Il est conseillé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser une méthode contraceptive alternative (par exemple, un système intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, des préservatifs) pendant l'utilisation concomitante et pendant 28 jours après l'arrêt de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules.

### **Allaitement**

Il n'existe pas de données concernant la présence de l'omaveloxolone dans le lait maternel. Dans le cadre d'études chez l'animal, l'omaveloxolone était présent dans le lait de la rate allaitante et aucun effet apparent n'a été observé sur la progéniture. Un risque pour les nouveau-nés ne peut être exclu. Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir la rubrique 5.3).

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant les effets de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules sur la fertilité humaine. Les données issues des études chez l'animal n'ont montré aucun trouble de la fertilité masculine ou féminine (voir la rubrique 5.3).

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

Omaveloxolone Reata 50mg, gélules n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$ ) avec Omaveloxolone Reata 50mg, gélules sont les suivants : élévation du taux d'ALAT et maux de tête (37,3 % chacun), nausées (33,3 %), élévation du taux d'ASAT et fatigue (21,6 % chacun), diarrhées (19,6 %), douleurs oropharyngées (17,6 %), douleurs dorsales, spasmes musculaires, et grippe (13,7 % chacun), et diminution de l'appétit (11,8 %).

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

Les effets indésirables observés au cours de l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, menées sur 51 patients traités par 150 mg/jour de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules pendant 48 semaines (exposition moyenne de 0,92 patients-année), sont répertoriés dans le tableau 3 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), et peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont décrits de manière plus détaillée après le tableau 1.

**Tableau 3 Effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Terme préférentiel</b>	<b>Type de fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	Grippe	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
<b>Affections du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit	Très fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Maux de tête	Très fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleurs oropharyngées	Très fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Très fréquent
	Diarrhées	Très fréquent

	Douleurs au niveau de la région supérieure de l'abdomen	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation du taux d'ALAT	Très fréquent
	Augmentation du taux d'ASAT	Très fréquent
	Augmentation du taux de GGT	Fréquent
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Douleurs dorsales	Très fréquent
	Spasmes musculaires	Très fréquent
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysménorrhée	Fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	Très fréquent
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	Lésions des membres	Fréquent

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; GGT = gamma-glutamyl transférase

### Description de certains effets indésirables

#### *Troubles gastro-intestinaux*

Parmi les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules dans le cadre de l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, les nausées sont survenues chez 33,3 % des patients, les diarrhées chez 19,6 % des patients, des douleurs au niveau de la région supérieure de l'abdomen chez 9,8 % des patients, et des douleurs abdominales chez 7,8 % des patients. Tous les événements ont été évalués comme étant de gravité légère ou modérée. La majorité des événements s'est produite au cours des 12 premières semaines de traitement. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison de ces événements.

#### *Élévations du taux d'aminotransférases*

Parmi les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules dans l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, les effets indésirables liés aux élévations des taux d'aminotransférases incluaient : augmentation du taux d'ALAT chez 37,3 % des patients, une augmentation du taux d'ASAT chez 21,6 % des patients, une augmentation du taux de GGT chez 5,9 % des patients. Un patient (2 %) a interrompu le traitement en raison d'une augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT > 8 fois la limite supérieure de la normale, conformément au protocole de l'étude. L'incidence des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT > 5 x et > 3 x la limite supérieure de la normale était de 16 % et 31 %, respectivement, chez les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules.

Les évaluations biologiques ont permis d'identifier que 69% des patients présentaient des augmentations des taux d'aminotransférases ≤ 3 x la limite supérieure de la normale. Ces augmentations étaient généralement transitoires et réversibles. Les valeurs maximales étaient observées au cours des 12 premières semaines de traitement. Les valeurs moyennes diminuaient généralement pour atteindre les valeurs de référence, sous traitement ou après l'interruption du traitement ce qui est survenu chez 11,8% des patients.

#### *Élévation du taux de BNP*

Dans l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, de légères augmentations du taux de BNP a été observée chez les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules. Les valeurs moyennes de BNP étaient élevées à la semaine 4 et le sont restées jusqu'à la semaine 48, avec des élévations moyennes maximales à la semaine 24. Dans l'ensemble, les valeurs moyennes du taux de BNP étaient inférieures à la limite supérieure de la normale (< 100 pg/ml). Au total, 14 % des patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ont eu une augmentation de leur taux de BNP par rapport aux valeurs initiales avec dépassement de la limite supérieure de la normale (100 pg/ml), contre 4 % des patients ayant reçu le placebo ; 3,8 % des patients ont présenté un taux de BNP dépassant 200 pg/ml pendant le traitement. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une élévation du taux de BNP.

#### *Anomalies lipidiques*

Parmi les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules dans l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, une hypertriglycéridémie a été signalée chez 3,9 % des patients, une augmentation du taux de lipoprotéines de très faible densité (LDL) chez 3,9 % des patients, et une hypercholestérolémie chez 2,0 % des patients. À la semaine 48, dans le groupe traité par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, le taux moyen de LDL a augmenté d'environ 25 mg/dL et le taux moyen de HDL a diminué d'environ 5 mg/dL. Après l'arrêt du traitement par l'omaveloxolone, les taux moyens de LDL et de HDL sont revenus aux valeurs initiales.

#### *Perte de poids*

Dans l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, une perte de poids a été déclarée chez 2,0 % des patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, tandis qu'aucune n'a été déclarée chez les patients traités par le placebo. Aucun effet indésirable grave ni arrêt de traitement dû à une diminution de l'appétit ou à une perte de poids n'ont été déclarés dans les groupes de traitement.

Une perte de poids a été observée après la semaine 24. Comparée à la valeur de référence, la perte de poids moyenne était de 1,35 kg (écart-type de 3,585 kg) dans le groupe traité par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules et l'augmentation moyenne du poids par rapport à la valeur initiale dans le groupe placebo était de 1,17 kg (écart-type 4,108 kg) après 48 semaines de traitement. Parmi tous les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) < 25 kg/m<sup>2</sup> (Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, n = 37 ; placebo, n = 37), une perte de poids d'au moins 5 % par rapport à la valeur de référence a été observée chez 32,4 % des patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules, par rapport à 2,7 % des patients traités par le placebo.

#### Population pédiatrique

Sur la base des évaluations de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules effectuées dans le cadre d'études randomisées et contrôlées versus placebo, le profil de sécurité de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules chez des enfants âgés de 16 à moins de 18 ans (n = 24) était cohérent avec le profil de sécurité chez les adultes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

#### **4.9. Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Omaveloxolone Reata 50mg, gélules. Les patients subissant un surdosage seront surveillés de près et recevront un traitement de soutien approprié.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué, code ATC : non encore attribué.**

#### **Mécanisme d'action**

Le mécanisme précis par lequel l'omaveloxolone exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich **est** inconnu. Il a été démontré que l'omaveloxolone active la voie du facteur nucléaire (dérivé de l'érythroïde 2) similaire à 2 (**Nrf2**) (**nuclear factor erythroid 2-related factor 2, (NFE2L2) communément appelé 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. **Il existe** des preuves importantes **indiquant que les taux et l'activité de Nrf2 sont supprimés dans les cellules des patients atteints d'ataxie de Friedreich.**

L'omaveloxolone 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 de l'ataxie de Friedreich, il a été démontré que l'omaveloxolone rétablit les niveaux de protéines Nrf2 et augmente l'activité de Nrf2. Il a également été démontré que l'omaveloxolone remédiait au dysfonctionnement mitochondrial et rétablissait l'équilibre redox dans ces cellules, ainsi que dans les neurones provenant de modèles murins de l'ataxie de Friedreich. Une activité pharmacodynamique a été observée chez les patients traités par l'omaveloxolone, avec des variations liées à la dose dans les produits de nombreux gènes cibles de Nrf2, y compris des variations des taux de GGT et de ferritine sérique, parmi des doses allant de 20 mg à 300 mg. De manière générale, les patients recevant 160 mg d'omaveloxolone ont montré la plus grande élévation de ces marqueurs sériques par rapport aux valeurs de référence.

## **Efficacité et sécurité clinique**

L'efficacité et la sécurité de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules ont été évalués dans le traitement de l'ataxie de Friedreich dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo en deux parties (étude 1 [NCT02255435]), et d'une phase d'extension, actuellement en cours, en ouvert à l'étude 1.

### *Etude 1 partie 2*

La partie 2 de l'étude 1 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules de 48 semaines chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich. Un total de 103 patients, dont 24 adolescents, ont été randomisés (selon un rapport de 1:1) pour recevoir une dose de 150 mg/jour de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules (n = 51) ou un placebo (n = 52). Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient des taux de BNP > 200 pg/mL avant le début de l'étude, ou des antécédents de cardiopathie gauche cliniquement significative et/ou de maladie cardiaque cliniquement significative, à l'exception d'une cardiomyopathie légère à modérée associée à l'ataxie de Friedreich. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut *de pes cavus* (pied creux). Le *pes cavus* était défini comme une perte de soutien latéral et était déterminé si la lumière d'une lampe de poche était visible sous la voûte plantaire du patient pieds nus et en charge. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était toute variation du score de l'échelle d'évaluation de l'ataxie de Friedreich modifiée (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale, mFARS), par rapport au placebo, chez les patients sans *pes cavus* à la semaine 48 (c'est-à-dire l'ensemble de la population d'analyse FAS ; n=82). Le mFARS est un outil d'évaluation clinique de la fonction du patient, qui 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 de l'échelle mFARS est de 99, un score plus faible signifiant une déficience physique moins importante. Dans la population FAS de l'étude, 53,7 % des patients étaient des hommes. L'âge moyen était de 23,9 ans au début de l'étude et l'âge moyen d'apparition de l'ataxie de Friedreich était de 15,5 ans. Les scores mFARS et FA-ADL (ataxie de Friedreich - activités de la vie quotidienne) étaient respectivement de 39,83 et 10,29 points. La longueur moyenne des répétitions du gène GAA1 était de 714,8. Au début de l'étude, 92,7 % des patients étaient ambulatoires, 37,8 % avaient des antécédents de cardiomyopathie et 2,4 % avaient des antécédents de diabète sucré.

Le traitement par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a amélioré de façon significative les scores de mFARS, avec une différence moyenne des moindres carrés de -2,40 (erreur type de 0,956) par rapport au placebo (p = 0,014) (tableau 4). Tous les composants de l'évaluation mFARS, y compris la capacité à avaler (bulbaire), la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs, la stabilité en position debout, ont été en faveur de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules par rapport au placebo.

**Tableau 4**      **Partie 2 de l'étude 1 : Résultats des scores mFARS (population FAS )**

	<b>Omaveloxolone Reata 50mg, gélules (N=40)</b>	<b>Placebo (N=42)</b>
<b>Total mFARS</b>		
<b>Valeur initiale</b>		
n	40	42
Moyenne (DS)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
<b>Valeur à la semaine 48</b>		
n	34	41
Moyenne (DS)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
<b>Variation à la semaine 48 par rapport à la valeur initiale</b>		
Moyenne des MC (EC)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Différence moyenne des MC (EC)	-2,40 (0,956)	
p-value par rapport au placebo	0,0141	

DS = déviation standard ; FAS = ensemble d'analyses complet (Full Analysis Set) ; MC = moindres carrés ; EC = écart-type

Remarque : les scores mFARS peuvent aller de 0 à 99 points. Pour chaque section de l'échelle, le score minimum est de 0. Le score maximum pour chaque section est le suivant : 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 verticale.

Dans l'ensemble de la population randomisée (n = 103), qui incluait tous les patients quel que soit leur statut *pes cavus*, Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a amélioré les scores mFARS par rapport au placebo, avec une différence moyenne des moindres carrés de -1,93 (erreur type de 0,895) (p nominal = 0,0342).

Dans les analyses exploratoires de sous-groupes, les estimations ponctuelles des changements dans les scores mFARS ont été systématiquement en faveur de l'utilisation de Omaveloxolone Reata 50mg, gélules parmi les sous-groupes en fonction de l'âge initial, du statut ambulatoire, et la longueur de répétition de GAA1 par rapport au placebo (tableau 2).

**Tableau 5 Partie 2 de l'étude 1 : Variation du score de mFARS à la semaine 48 dans les sous-groupes (FAS)**

Sous-groupe	Différence moyenne des moindres carrés <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur p
<b>Âge</b>		
< 18 ans (n = 20)	-4,16 (-8,43 ; 0,12)	0,0565
≥ 18 ans (n = 62)	-1,60 (-3,78 ; 0,58)	0,1485
<b>Longueur de répétition de GAA ≥ 675</b>		
Oui (n = 39)	-4,27 (-6,96 ; -1,57)	0,0025
Non (n = 28)	-1,94 (-5,19 ; 1,31)	0,2355
<b>Statut ambulatoire</b>		
Non ambulatoire (n = 6)	-4,57 (-11,42 ; 2,27)	0,1867
Ambulatoire (n = 76)	-2,19 (-4,22 ; -0,17)	0,0344

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; FAS = ensemble d'analyses complet (Full Analysis Set) ; longueur des répétitions GAA1=longueur des répétitions trinuécléotidiques dans l'allèle GAA1 composé d'une guanine et de deux adénines ; mFARS=échelle d'évaluation de l'ataxie de Friedreich modifiée.

<sup>a</sup> Variation moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs de référence omaveloxolone 50mg, gélules - placebo.

Bien que l'étude 1 n'ait pas eu la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence dans les principaux critères d'évaluation secondaires, l'impression globale de changement du patient (PGIC) et l'impression globale de changement clinique (CGIC), les scores PGIC et CGIC, à la semaine 48 ont été numériquement améliorés chez les patients traités par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules par rapport au placebo dans la population d'analyse principale (différence moyenne des moindres carrés [LS] dans le PGIC = -0,43, différence moyenne des LS dans le CGIC = -0,13). En outre, le traitement des patients par Omaveloxolone Reata 50mg, gélules a entraîné une amélioration numérique des scores FA-ADL par rapport au placebo, avec une différence moyenne en LS de -1,30 point (erreur standard = 0,629 ; p nominal = 0,0420).

### **Population pédiatrique**

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Omaveloxolone Reata 50mg, gélules dans la population pédiatrique âgée de 2 ans et jusqu'à moins de 16 ans pour le traitement de l'ataxie de Friedreich (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

L'omaveloxolone a été absorbé après administration orale chez des volontaires sains à jeun, avec des pics de concentrations plasmatiques généralement observés 7 à 14 heures suivant l'administration de la dose. Les patients atteints d'ataxie de Friedreich ont montré une absorption de l'omaveloxolone 2,3 fois plus rapide que chez les volontaires sains à jeun.

La consommation simultanée d'un repas à forte teneur en matières grasses a provoqué une légère élévation (1,15 fois) de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à partir du temps 0 extrapolé à l'infini (ASC<sub>0-inf</sub>) mais a entraîné une élévation de 4,5 fois de la C<sub>max</sub> par rapport aux conditions de jeûne. Il est conseillé de prendre Omaveloxolone Reata 50mg, gélules en dehors des repas.

La C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-inf</sub> de l'omaveloxolone étaient similaires lorsque le contenu des gélules était saupoudré sur de la compote de pommes ou lorsqu'il était administré sous forme de gélules intactes. Le temps médian pour

atteindre la  $C_{\max}(t_{\max})$  de l'omaveloxolone a été raccourci d'environ 10 heures à 6 heures lorsque le contenu de la gélule était saupoudré sur de la compote de pommes (voir section 4.2).

### **Linéarité/non linéarité**

L'exposition plasmatique totale à l'omaveloxolone (ASC) a augmenté de manière dose-dépendante et proportionnelle à la dose, mais la  $C_{\max}$  a augmenté de manière moins proportionnelle à la dose chez les volontaires sains à jeun.

### **Distribution**

L'omaveloxolone est lié à 97 % à la protéine du plasma humain. L'omaveloxolone présente une perméabilité membranaire faible à modérée. Le volume de distribution apparent moyen est de 7361 L (105 L/kg).

### **Biotransformation**

Suite à l'administration d'une dose orale unique de [ $^{14}\text{C}$ ]-omaveloxolone à des volontaires sains de sexe masculin, il a été observé que l'omaveloxolone a été éliminé par métabolisme via CYP3A4 sous forme d'une série de 30 métabolites, dont 7 ont été quantifiés et identifiés. Les métabolites M22 et M17 étaient des métabolites plasmatiques majeurs qui représentaient 18,6 % et 10,9 % de la radioactivité plasmatique totale, respectivement. Les autres métabolites étaient mineurs, représentant chacun moins de 10 % de l'exposition à la radioactivité plasmatique totale. Aucun des métabolites n'a d'activité pharmacologique significative.

### **Élimination**

Suivant l'administration d'une dose orale unique d'omaveloxolone radiomarqué à des volontaires sains de sexe masculin, environ 92,5 % de la radioactivité dosée a été recouvrée au cours d'une période de prélèvement de 528 heures : 92,4 % via les fèces et 0,1 % via les urines. La majorité (90,7 %) de la dose administrée était présente dans les fèces dans les 96 heures suivant l'administration de la dose.

La clairance plasmatique apparente moyenne de l'omaveloxolone est de 109 L/h, 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 corporel sur la pharmacocinétique de l'omaveloxolone*

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent qu'il n'y a pas d'effet cliniquement significatif lié à l'âge (16-71 ans), au sexe, ou au poids corporel, sur la pharmacocinétique de l'omaveloxolone, et qu'aucun ajustement de dose basé sur ces facteurs n'est nécessaire.

### **Patients présentant une insuffisance rénale**

L'omaveloxolone est principalement excrétée via les fèces, avec une excrétion urinaire minimale (0,1 %). Aucune étude formelle sur l'insuffisance rénale n'a été réalisée. L'analyse de pharmacocinétique de population a confirmé que le débit de filtration glomérulaire estimé  $\geq 63\text{mL/min/m}^2$  n'avait pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'omaveloxolone. L'effet d'une insuffisance rénale modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de l'omaveloxolone est inconnu.

### **Patients présentant une atteinte hépatique**

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classes B et C sur la classification de Child-Pugh), la clairance de l'omaveloxolone a diminué, entraînant une exposition plasmatique plus élevée à l'omaveloxolone. Les patients présentant une atteinte hépatique modérée ont montré une élévation de l'ASC allant jusqu'à 65 %, et une élévation de 83 % de la  $C_{\max}$ , par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les patients présentant une atteinte hépatique sévère ont montré une élévation de 117 % de l'ASC pour l'omaveloxolone, par rapport aux patients avec une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (classe A sur la classification de Child-Pugh), aucune variation de l'ASC n'a été constatée et seule une élévation de 29 % de la  $C_{\max}$  a été observée. La posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique est décrite dans la section 4.2

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

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

Sur la base d'un panel de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*, l'omaveloxolone est considérée comme ayant un faible potentiel génotoxique. L'omaveloxolone ne s'est pas révélée cancérigène dans une étude de carcinogénicité de 6 mois sur des souris rasH2 jusqu'à des doses correspondant à environ 14,6 et 54,5 fois la

dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) chez les hommes et les femmes, respectivement, et l'exposition systémique (AUC) chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich.

Les données précliniques ont révélé des toxicités liées à l'omaveloxolone. Chez le rat, des lésions rénales irréversibles (dégénérescence/régénération tubulaire rénale multifocale accompagnée de protéinurie) ont été observées à des niveaux de dose cliniquement pertinents après 28 jours d'exposition orale quotidienne et jusqu'à 6 mois. En outre, des observations réversibles d'hyperplasie du tractus gastro-intestinal (estomac, œsophage, larynx) ont été observées chez les rats et les singes déjà après 28 jours d'utilisation, jusqu'à 6 ou 9 mois chez les rats et les singes, respectivement. Chez un rat mâle du groupe ayant reçu la dose élevée après 6 mois, l'hyperplasie épithéliale squameuse a été associée à un carcinome épidermoïde touchant l'estomac non glandulaire et glandulaire.

#### Fertilité et développement précoce de l'embryon

L'omaveloxolone, administré par voie orale à des doses de 1, 3, et 10 mg/kg/jour à des rats mâles pendant les 28 jours précédant l'accouplement et tout au long de la période d'accouplement, et à des rats femelles pendant les 14 jours précédant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement, et jusqu'au septième jour de gestation, n'a eu aucune incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles. Toutefois, des pertes précédant et suivant l'implantation embryonnaire, des résorptions et une diminution du nombre d'embryons viables ont été observées à la dose correspondant à environ 6 fois la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) sur la base d'une exposition systémique. Aucun effet sur les pertes précédant et suivant l'implantation embryonnaire n'a été observé à la dose correspondant à environ 2 fois la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) basée sur une exposition systémique.

#### Développement embryofœtal

Lors d'une étude de toxicité embryofœtale chez le rat, aucune toxicité maternelle ou anomalie embryofœtale n'a été détectée chez le rat à une dose orale correspondant à environ 6 fois la DMRH d'après l'exposition systémique. Cependant, à des doses atteignant des niveaux d'exposition 19 fois supérieurs à la DMRH, des pertes suivant l'implantation embryonnaire, des résorptions ainsi que des diminutions du nombre de fœtus viables, de la taille de la portée et du poids corporel du fœtus ont été observées chez les rats. L'évaluation embryofœtale chez le lapin a montré une toxicité maternelle associée à des accouchements précoces et à des interruptions de grossesse, ainsi qu'à un faible poids corporel des fœtus à un niveau de dose correspondant à des expositions inférieures (0,7 fois) à celles de la DMRH ; cependant, dans la même étude, aucune malformation fœtale n'a été observée à une dose environ 1,4 fois supérieure à la DMRH sur la base d'une exposition systémique).

#### Développement prénatal et postnatal

Lors d'évaluations pré/postnatale chez le rat, l'administration d'omaveloxolone pendant la période d'organogenèse jusqu'à l'allaitement à des doses de 1, 3, et 10 mg/kg/jour était associée à une élévation du pourcentage de portées avec des petits mort-nés, une réduction de la survie de la première génération de petits, et une diminution du poids corporel moyen des petits. Une diminution de la fonction de reproduction (réduction du nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation) a été observée chez les petits de sexe féminin et un retard de la maturation sexuelle a été observé chez les petits de sexe masculin à un niveau de dose d'environ 6 fois la DMRH sur la base d'une exposition systémique. Aucun effet indésirable n'a été observé à une dose d'environ 2 fois la DMRH sur la base d'une exposition systémique. Des augmentations dose-dépendantes des concentrations plasmatiques d'omaveloxolone ont été observées chez les petits, en raison de l'excrétion de l'omaveloxolone dans le lait. Les effets ont été directement liés à l'exposition à l'omaveloxolone.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre

Composition de l'enveloppe de la gélule : Hypromellose, 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 concernant la température. Conserver le médicament dans le flacon d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en polyéthylène haute densité avec fermeture par un opercule en polypropylène scellé par induction à l'épreuve des enfants. Le flacon est conservé dans une boîte en carton.

Conditionnement unitaire de 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

### **Reata Ireland Limited**

Bloc A, George's Quay Plaza

George's Quay

Dublin 2

D02 E440 Irlande

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- CIP 34009 589 040 3 5 : Boîte de 1 flacon de 90 gélules

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation :{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement :{JJ mois AAAA}>

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.