

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skyclarys 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg omaveloksolooni (omaveloxolonum).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Läbipaistmatu kõvakapsel, mille helerohelisele korpusele on trükitud valge tindiga „RTA 408“ ja sinisele kaanele valge tindiga „50“. Kapslite (suurus 0) pikkus on $21,7 \pm 0,3$ mm ja kaane välisdiameeter on $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skyclarys on näidustatud Friedreichi ataksia raviks täiskasvanutel ja 16-aastastel ja vanematel noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Omaveloksolooni manustamist peavad alustama ja jälgima arstid, kellel on kogemusi Friedreichi ataksiaga patsientidega.

Annustamine

Soovitatav annus on 150 mg omaveloksolooni (3 kõvakapslit, igas 50 mg) üks kord ööpäevas.

Oksendamisega kaotatud ravimit ei tohi lisaannusega asendada.

Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine annus võtta järgmisel päeval tavalisel ajal. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Annuse muutmine samaaegse ravi korral

Soovitatavad annused omaveloksolooni samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitorite või indutseerijatega on esitatud tabelis 1 (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 1. Soovitused omaveloksolooni annuse muutmiseks CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm	Soovitav annus
Tugev CYP3A4 inhibiitor	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida: • Vähendada Skyclaryse annus 50 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides patsienti hoolikalt kõrvaltoimete suhtes. • Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb samaaegne kasutamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega lõpetada.
Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida: • Vähendada Skyclaryse annus 100 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides patsienti hoolikalt kõrvaltoimete suhtes. • Kõrvaltoimete tekkimisel vähendada Skyclaryse annus 50 mg-ni üks kord ööpäevas.

Eakad

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel tuleb annus vähendada 100 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides patsienti hoolikalt kõrvaltoimete suhtes. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist 50 mg-ni üks kord ööpäevas.

Ravimi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel tuleb vältida (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerukahjustuse mõju omaveloksolooni farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Skyclaryse ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 16 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim on suukaudseks kasutamiseks.

Omaveloksolooni tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Skyclaryse kapslid tuleb tervelt alla neelata.

Patsientide puhul, kes ei saa kapsleid tervelt alla neelata, võib Skyclaryse kapslid avada ja valada kogu nende sisu 2 supilusikatäiele õunapüreele. Patsiendid peavad tarbima kogu ravimi ja toidu segu kohe

tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Seda ei tohi edasiseks kasutamiseks säilitada (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Friedreichi ataksiaga patsientide kliinilistes uuringutes on ravi omaveloksolooniga seostatudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist ravi ajal $\geq 3 \times$ üle normi ülempiiri esines 29,4%-l patsientidest, maksimaalsed väärtused tekkisid enamikul patsientidest esimese 12 ravinäädala jooksul. Algsel suurenemisel järel tekkis suundumus normaliseerumise suunas.

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist omaveloksolooniga, esimesel 3 ravikuul üks kord kuus ja seejärel kliinilise näidustuse kohaselt perioodiliselt. Kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb $> 5 \times$ üle normi ülempiiri, tuleb ravi omaveloksolooniga kohe lõpetada ning maksafunktsiooni analüüsi niipea kui võimalik korrata. Pärast laboratoorsete analüüside kõrvalekallete stabiliseerumist või kadumist võib ravi omaveloksolooniga uuesti alustada. Kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb $> 3 \times$ üle normi ülempiiri ja bilirubiinisaldus suureneb $> 2 \times$ üle normi ülempiiri, tuleb ravi omaveloksolooniga kohe lõpetada ning maksafunktsiooni analüüsi korrata. Analüüside tegemist tuleb vajaduse korral jätkata. Pärast laboratoorsete analüüside kõrvalekallete stabiliseerumist või kadumist võib ravi Skylarysega uuesti alustada koos maksafunktsiooni jälgimisega sobiva sagedusega.

Ravimite koostoimed

Omaveloksolooni metaboliseerib peamiselt CYP3A4 (vt lõik 5.2). Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega võib omaveloksolooni süsteemne kontsentratsioon oluliselt suureneda (vt lõik 4.5). Kui samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda omaveloksolooni annuse vähendamist koos patsiendi jälgimisega (vt lõik 4.2).

Omaveloksolooni samaaegne kasutamine tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib omaveloksolooni kontsentratsiooni oluliselt vähendada (vt lõik 4.5), mis võib vähendada omaveloksolooni efektiivsust. Omaveloksolooniga ravitavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad peavad vältima omaveloksolooni võtmise ajal CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist. Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Lipiidide kõrvalekaldeid

Ravi omaveloksolooniga on seostatud madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) kolesterooli sisalduse suurenemisega ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterooli sisalduse vähenemisega. Enne ravi alustamist omaveloksolooniga tuleb hinnata lipiidide parameetreid ja neid tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida. Lipiidide kõrvalekaldeid tuleb ravida standardsete kliiniliste ravijuhendite kohaselt.

B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) sisalduse suurenemine

Ravi omaveloksolooniga on seostatud BNP sisalduse suurenemistega, kuid ilma vererõhu samaaegse tõusuta või kaasnevate vedeliku ülekoormuse või südame paispuudulikkuse nähtudeta. 1. uuringus suurenes kokku 13,7%-l Skylarysega ravitud patsientidest BNP sisaldus ravieelsega võrreldes ning suurenes BNP sisaldus üle normi ülempiiri (100 pg/ml) võrreldes 3,8%-ga platseebot saanud patsientidest. BNP sisalduse suurenemist üle 200 pg/ml esines 3,9%-l Skylarysega ravitud

patsientidest. Ei ole selge, kas BNP sisalduse suurenemised 1. uuringus on seotud Skyclarysega või Friedreichi ataksiaga kaasneva südamehaigusega.

Lähedase ühendi uuringus diabeedi ja kroonilise neeruhaigusega patsientidel täheldati IV staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel vedeliku ülekoormusest tingitud ülemääraseid südamepuudulikkuse nähte. IV staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kuid mitte IIIb staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel, tuvastati südamepuudulikkuse riskifaktoritena ravieelne BNP sisaldus > 200 pg/ml ja varasem südame paispuudulikkuse haiglaravi.

Friedreichi ataksiaga patsientidel esineb sageli kardiomüopaatiat ja suhkurtõbe. BNP sisaldust tuleb kontrollida enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal. Patsientidele tuleb selgitada vedeliku ülekoormusega seotud südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid, nagu äkki tekkiv kaalutõus ($\geq 1,4$ kg 1 päevaga või $\geq 2,3$ kg 1 nädalaga), perifeerne turse ja õhupuudus. Vedeliku ülekoormusega seotud nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kontrollida BNP (või NT-proBNP) sisaldust ja seda standardsete kliiniliste ravijuhendite kohaselt ravida. Vedeliku ülekoormuse ravi ajaks tuleb ravi Skyclarysega katkestada. Kui vedeliku ülekoormust ei ole võimalik piisavalt ravida, tuleb ravi Skyclarysega lõpetada. Olenevalt kliinilisest otsusest on patsiente, kes on hiljuti saanud haiglaravi kardiomüopaatias või diabeediga seotud IV staadiumi kroonilisest neeruhaigusest põhjustatud või muu etioloogiaga vedeliku ülekoormuse tõttu, kindlasti soovitatav sagedamini jälgida.

Kehakaalu langus

Ravi Skyclarysega on seostatud kerge kehakaalu langusega. Patsientidel tuleb soovitada oma kehakaalu regulaarselt jälgida. Seletamatu või kliiniliselt olulise kehakaalu languse korral tuleb patsienti täiendavalt hinnata.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Skyclarysega seostatakse ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas urtikaaria ja lööbe tekkimise riski (vt lõik 4.8).

Randomeeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 51 patsiendil, keda raviti Skyclarysega annuses 150 mg ööpäevas 48 nädala jooksul, oli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus väga sage ($\geq 1/10$). Kõik juhud olid mittetõsised ja kõik omaveloksolooni kasutavatel osalejatel esinenud nähud olid kerge raskusastmega. Keskmine aeg nende tekkimiseni oli omaveloksolooni rühmas 135 päeva (minimaalselt: 3 päeva, maksimaalselt: 360 päeva, mediaan: 95 päeva).

Ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas urtikaariast ja lööbest on teatatud ka turuletulekujärgsel kasutamisel ning teistes kliinilistes uuringutes. Turuletulekujärgse kasutamise käigus on teatatud ühest raskest ülitundlikkusreaktsioonist ravimile, kõik teistes kliinilistes uuringutes täheldatud juhud olid kerge kuni mõõduka raskusastmega. Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb vajaduse korral alustada asjakohast ravi. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse nähtudest ja sümptomitest.

Skyclarys sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Omaveloksoloon on tsütokroom CYP3A4 substraat. Manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega või CYP3A4 indutseerijatega mõjutab omaveloksolooni farmakokineetikat.

Teiste ravimite toime omaveloksolooni farmakokineetikale

Tugevad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Kliinilises uuringus suurenesid Skyclarysi samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooliga kõveraalne pindala (AUC_{0-inf}) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vastavalt ligikaudu 4-kordselt ja 3-kordselt. Kliinilises uuringus suurenesid tervetel uuringus osalejatel

verapamiili samaaegsel kasutamisel (120 mg üks kord ööpäevas) AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 1,24-kordselt ja 1,28-kordselt. Verapamiil on teadaolevalt mõõdukas CYP3A4 inhibiitor ja P-gp transporteri inhibiitor. Kui samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda Skyclaryse annuse vähendamist koos patsiendi jälgimisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Tugevad ja mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid on näiteks klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, flukonasool ja fluvoksamiin.

Kuna greip ja greibimahl on CYP3A4 inhibiitorid, tuleb patsiente hoiatada, et nad neid Skyclaryse võtmise ajal väldiksid (vt lõik 4.4).

Tugevad või mõõdukad CYP3A4 indutseerijad

Kliinilises uuringus vähenesid omaveloksolooni manustamisel koos efavirensiga, mis on mõõdukas CYP3A4 indutseerija, kõveraallane pindala ($AUC_{0-\infty}$) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) vastavalt ligikaudu 49% ja 38%. Efektiivsuse potentsiaalse vähenemise tõttu tuleb Skyclarysega ravitavaid patsiente hoiatada, et nad väldiksid Skyclaryse võtmise ajal tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, ning võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist. Tugevad või mõõdukad CYP3A4 indutseerijad on näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin, naistepuna ja efavirens.

Omaveloksolooni toime muudele ravimitele

150 mg omaveloksolooni kliinilistes uuringutes tervetel uuringus osalejatel hinnati järgmisi ravimeid:

CYP3A4 substraadid

CYP3A4 substraadi midasolaami AUC vähenes samaaegsel manustamisel omaveloksolooniga ligikaudu 45%, mis näitas, et omaveloksoloon on nõrk CYP3A4 indutseerija ja võib vähendada CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni. Samaaegne kasutamine Skyclarysega võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Patsientidel tuleb soovitada vältida ravimi samaaegset kasutamist hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (nt tabletid, plaastrid, rõngas), implantaatidega ja ainult progestiini sisaldavate tablettidega (vt lõik 4.6).

CYP2C8 substraadid

CYP2C8 substraadi repagliniidi AUC vähenes samaaegsel manustamisel omaveloksolooniga ligikaudu 35%, mis näitab, et omaveloksoloon on CYP2C8 nõrk indutseerija ning võib vähendada CYP2C8 substraatide kontsentratsiooni.

BCRP substraadid

BCRP ja OATP1B1 substraadi rosuvastatiini AUC vähenes samaaegsel manustamisel omaveloksolooniga ligikaudu 30%, mis näitab, et omaveloksoloon on BCRP nõrk indutseerija ning võib vähendada BCRP substraatide kontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Omaveloksolooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Skyclaryst ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist Skyclarysega, ravi ajal ja 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist peavad patsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Skyclarys võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.5). Patsientidel tuleb soovitada vältida ravimi samaaegset kasutamist kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (nt tabletid, plaastrid, rõngad). Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel tuleb soovitada kasutada samaaegselt Skyclarysega ja 28 päeva jooksul pärast Skyclaryse kasutamise lõpetamist alternatiivset rasestumisvastast meetodit (nt

mittehormonaalne emakasisene süsteem) või täiendavat, mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoomid).

Imetamine

Imetamise kliinilises uuringus eritus omaveloksoloon rinnapiima ja pärast 150 mg omaveloksolooni ühekordse suukaudselt manustatud annust oli imiku minimaalne (< 2%) keskmine suhteline annus 0,37% (vt lõik 5.2). Omaveloksolooni plasmakontsentratsioon rinnaga toidetavatel imikutel ei ole teada.

Kliinilised kogemused rinnaga toidetavate imikute kohta puuduvad ja omaveloksolooni kasutamisega kaasnevat riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada.

Arvesse tuleb võtta imetamise kasulikkust imiku arengule ja tervisele koos omaveloksolooni kliinilise vajalikkusega emale ning omaveloksolooni võimalikke kõrvaltoimeid või ema haiguse mõjusid rinnaga toidetavale imikule.

Omaveloksoloon sisaldub lakteerivate rottide piimas ja tekitab järglastele raviga seotud toimeid (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Skyclaryse toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud emas- või isasloomade fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omaveloksoloon võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast omaveloksolooni manustamist võib tekkida väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad Skyclaryse kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on ALAT-i aktiivsuse suurenemine ja peavalu (mõlemat 37,3%); kehakaalu langus (34,0%); iiveldus (33,3%); ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja väsimus (mõlemat 21,6%); kõhulahtisus (19,6%); orofarüingeaalne valu (17,6%); oksendamine (15,7%), seljavalu, lihasspasmid ja gripp (igat 13,7%); ning vähenenud söögiisu (11,8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 51 patsiendil, keda raviti Skyclarysega annuses 150 mg ööpäevas 48 nädalat (mediaanne ekspositsioon 0,92 patsiendiaastat), täheldatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Valitud kõrvaltoimeid on lähemalt kirjeldatud järgmises tabelis 2.

Tabel 2 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Väga sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus, sealhulgas urtikaaria ja lööve ^a	Väga sage

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissageduse kategooria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Väga sage
	Hüpertriglütserideemia	Sage
	Väga madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüngeaalne valu	Väga sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage
	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Ülakõhuvalu	Sage
	Kõhuvalu	Sage
Maksa ja sapiteede häired	ALAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage
	ASAT-i aktiivsuse suurenemine	Väga sage
	GGT aktiivsuse suurenemine	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Väga sage
	Lihasspasmid	Väga sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Düsmenorröa	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage
Uuringud	BNP sisalduse suurenemine ^b	Sage
	Kehakaalu langus ^c	Väga sage

^a Pärast turuletulekut on juhtudest teatatud teadmata esinemissagedusega.

^b Laborialalüüside väärtuste > 200 pg/ml alusel.

^c Raviärgse kliinikus mõõdetud kehakaalu ≥ 5% languse põhjal.

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; BNP = B-tüüpi natriureetiline peptiid; GGT = gammaglutamüültransferaas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus Skylarysega ravitud patsientide seas tekkis iiveldus 33,3%-l patsientidest, kõhulahtisus 19,6%-l patsientidest, oksendamine 15,7%-l patsientidest, ülakõhuvalu 9,8%-l patsientidest ja kõhuvalu 7,8%-l patsientidest. Kõik nähud hinnati olevat kerge või mõõduka raskusastmega ning 75,8% nähtudest tekkis esimese 12 ravinädala jooksul.

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus Skylarysega ravitud patsientidel esines kõrvaltoimena aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisi järgmiselt: ALAT-i aktiivsuse suurenemist 37,3%-l patsientidest, ASAT-i aktiivsuse suurenemist 21,6%-l patsientidest ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist 5,9%-l patsientidest. Ravi katkestamist aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise tõttu esines 11,8%-l kõigist Skylarysega ravitud patsientidest. Uuringuplaani kohaselt lõpetati ühel patsiendil (2%) ravi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise tõttu.

Skyclarysega ravitud patsientidel oli raviaegse ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise $\geq 3 \times$ normi ülempiirist esinemissagedus 29,4%, kusjuures 15,7%-l suurenes see $\geq 5 \times$ normi ülempiirist. Suurenemised $\geq 3 \times$ normi ülempiirist olid üldjuhul mööduvad ja pöörduvad, 80%-l neist patsientidest tekkis maksimaalne aktiivsus esimese 12 ravinädala jooksul. Ravi katkestamise visiidil ei olnud ühelgi neist patsientidest ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times$ normi ülempiirist. Ravi jätkamisel või pärast ravi katkestamist keskmised väärtused üldjuhul vähenesid ravieelse taseme suunas. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud samal ajal üldbilirubiini sisalduse suurenemist $> 1,5 \times$ normi ülempiirist.

BNP sisalduse suurenemine

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus täheldati Skyclarysega ravitud patsientidel BNP sisalduste suurenemist laborianalüüsides. Keskmised BNP väärtused suurenesid 4. nädalal ja püsisid kõrged 48. nädalani, maksimaalsed keskmised suurenemised esinesid 24. nädalal. Keskmised BNP väärtused jäid normi ülempiirist (< 100 pg/ml) madalamaks. Kokku 13,7%-l Skyclarysega ravitud patsientidest suurenesid BNP sisaldused ravieelsega võrreldes ja BNP sisaldused olid üle normi ülempiiri (100 pg/ml) võrreldes 3,8%-ga platseebot saanud patsientidest; 3,9%-l patsientidest olid BNP väärtused ravi ajal üle 200 pg/ml. BNP sisalduse suurenemise tõttu ravi ei lõpetatud.

Lipiidide kõrvalekalded

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus Skyclarysega ravitud patsientide seas tekkis hüpertriglütserideemia 3,9%-l patsientidest, väga madala tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemist esines 3,9%-l patsientidest ja hüperkolesteroleemiat 2,0%-l patsientidest. 48. nädalal suurenes Skyclaryse ravirühmas keskmine LDL ligikaudu 25 mg/dl ja keskmine HDL vähenes ligikaudu 5 mg/dl. Pärast ravi katkestamist Skyclarysega taastusid LDL-i ja HDL-i ravieelsed sisaldused.

Kehakaalu langus

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus esines kehakaalu langust 2,0%-l Skyclarysega ravitud patsientidest ja 1,9%-l platseeboga ravitud patsientidest. Kummaski ravirühmas ei esinenud tõsisemaid kõrvaltoimeid ega ravi lõpetamist söögiisu vähenemise või kehakaalu languse tõttu.

Kehakaalu langust täheldati pärast 24. nädalat. Pärast 48 nädalat kestnud ravi oli keskmine kehakaalu langus ravieelsega võrreldes Skyclaryse rühmas 1,35 kg (standardhälve 3,585 kg) ja keskmine kehakaalu tõus ravieelsega võrreldes oli platseeborühmas 1,17 kg (standardhälve 4,108 kg). Mõlema ravirühma (Skyclarys, $n = 37$; platseebo, $n = 37$) kõigist patsientidest, kellel oli ravieelne KMI < 25 kg/m², täheldati vähemalt 5% kaalulangust ravieelsega võrreldes 32,4%-l Skyclarysega ravitud patsientidest võrreldes 2,7%-ga platseeboga ravitud patsientidest.

Lapsed

Skyclaryse hindamise põhjal randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringutes oli Skyclaryse ohutusprofiil 16-aastastel kuni alla 18 aasta vanustel lastel ($n = 24$) kooskõlas täiskasvanud patsientide ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Skyclarysel spetsiifiline antidoot puudub. Üleannuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja anda neile toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX25

Toimemehhanism

Täpne mehhanism, mille abil omaveloksoloon avaldab ravitoimet Friedreichi ataksiaga patsientidele, ei ole teada. Omaveloksoloon aktiveeris inimestel ja loomadel tuumafaktori (erütroid 2-ga seotud faktor) 2 (Nrf2) rada *in vitro* ja *in vivo*. Nrf2 rada osaleb rakkude reaktsioonis oksüdatiivsele stressile. On olulisi tõendeid, et Friedreichi ataksiaga patsientide rakkudes on Nrf2 sisaldus ja aktiivsus supresseeritud.

Farmakodünaamilised toimed

Omaveloksoloon seondub Kelchi-sarnase ECH-ga seotud valguga 1 (Keap1), mis reguleerib Nrf2 aktiivsust. Keap1-ga seundumine võimaldab Nrf2 tuuma translokatsiooni ja selle sihtgeenide transkriptsiooni. Friedreichi ataksiaga patsientidelt isoleeritud fibroplastides taastas omaveloksoloon valgu Nrf2 sisaldused ja suurendas Nrf2 aktiivsust. Samuti tõestati, et omaveloksoloon kõrvaldas mitokondrite funktsioonihäire ja taastas neis rakkudes ja neuronites redoks-tasakaalu Friedreichi ataksiaga hiire mudelites. Farmakodünaamilise aktiivsuse tõendeid täheldati omaveloksolooniga ravitud patsientidel, kellel esines annusevahemikus 20 mg kuni 300 mg annusega seotud muutusi Nrf2 sihtgeenide produktides, seerumi ferritiinisalduses ja GGT aktiivsuses. 160 mg omaveloksolooni saanud patsientidel suurenes üldjuhul nende seerumi markerite sisaldus ravieelselt tasemelt kõige rohkem.

Omaveloksolooni toime QT-intervallile

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kolmepoolses põhjalikus QT/QTc ristuvuuringus tervetel uuringus osalejatel ei põhjustanud omaveloksoloon ja selle peamised metaboliidid (M17 ja M22) ainsa ravimina või kombinatsioonravis kasutamisel kliiniliselt olulist QTc pikenemist, sest hinnangulise kahepoolse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli väiksem regulatiivselt määratud probleemse pikenemise läviväärtusest 10 msek. Omaveloksolooni keskmine C_{max} uuringus 319,4 ng/ml oli 4,5-kordne Friedreichi ataksiaga patsientide prognoositav keskmine C_{max} (71,5 ng/ml) tasakaalukontsentratsioonil ja katab ka halvimal juhul tekkivat kliinilist kontsentratsiooni, milleks on C_{max} -i 4,5-kordne suurenemine omaveloksolooni manustamisel koos toiduga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Skyclaryse efektiivsust ja ohutust Friedreichi ataksia ravimina hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringu (1. uuring [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) kahes osas ning 1. uuringu käimasolevas avatud jätku-uuringus.

1. uuringu 2. osa

1. uuringu 2. osa oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring Skyclaryse ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks Friedreichi ataksiaga patsientidel 48 ravinädala jooksul. Kokku 103 patsienti, sealhulgas 24 noorukit, randomiseeriti (1:1) kas 150 mg Skyclaryst ööpäevas saavasse rühma (N = 51) või platseeborühma (N = 52). 1. uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid enne uuringusse kaasamist BNP sisaldused > 200 pg/ml või oli esinenud kliiniliselt oluline südame vasaku poole haigus ja/või kliiniliselt oluline südamehaigus, välja arvatud Friedreichi ataksiaga seotud kerge kuni mõõdukas kardiomiopaatia. Peale selle jäeti 1. uuringust välja patsiendid, kellel oli olnud kliiniliselt oluline maksahaigus (nt fibroos, tsirroos, hepatiit) või olid skriinimisel

laborianalüüsidest kliiniliselt olulised kõrvalekalded, sealhulgas ALAT ja/või ASAT > 1,5 korda üle normi ülempiiri, bilirubiinisaldus > 1,2 korda üle normi ülempiiri, aluseline fosfataas > 2 korda üle normi ülempiiri või albumiinisaldus < normi alampiirist. Randomiseerimine stratifitseeriti kaarjala staatuse järgi. Kaarjalaga rühma liigitati isikud, kellel puudus külgmine tugi ning kui keharaskusele toetuva paljajalu patsiendi jalavõlvi alt oli taskulambi tuli nähtav. Esmase efektiivsusega seotud tulemusnäitaja oli Friedreichi ataksia muudetud hindamisskaala (*modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) skoori muutus platseeboga võrreldes 48. nädalal kaarjalata patsientidel (s.t täielik analüüsikogum; n = 82). mFARS on kliiniline hindamisvahend patsiendi funktsiooni hindamiseks, mis koosneb 4 domeenist, millega hinnatakse bulbaarset funktsiooni, ülajäsemete koordineerimist, alajäsemete koordineerimist ja stabiilsust püstiseismisel. mFARS-i maksimaalne skoor on 99 ja mida väiksem on mFARS-i skoor, seda väiksem on füüsiline kahjustus. Täielikus analüüsikogumis olid 53,7% meessoost. Keskmine vanus uuringusse kaasamisel oli 23,9 aastat ja keskmine vanus Friedreichi ataksia tekkimisel oli 15,5 aastat. Ravieelsed mFARS-i ja Friedreichi ataksia igapäevategevuste (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) skoorid olid vastavalt 39,83 ja 10,29 punkti. Keskmine GAA1 korduste pikkus oli 714,8. Uuringusse kaasamisel olid 92,7% patsientidest ambulatoorsed, 37,8%-l oli esinenud kardiomüopaatiat ja 2,4%-l oli diabeet.

Ravi Skylarysega parandas oluliselt mFARS-i skoori, vähimruutude keskmiste erinevus platseeboga võrreldes oli -2,41 (standardviga 0,955) (p = 0,0138) (tabel 3). Kõigi mFARS-i hindamise komponentide suhtes, sealhulgas neelamisvõime (bulbaarne), ülajäsemete koordineerimine, alajäsemete koordineerimine ja stabiilsus püstiseismisel, näidati Skylaryse paremust platseeboga võrreldes.

Tabel 3 1. uuringu 2. osa: mFARS-i tulemused (täielik analüüsikogum)

	Skylarys (N = 40)	Platseebo (N = 42)
mFARS kokku		
Ravieelne		
n	40	42
Keskmine (standardhälve)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
48. nädal		
n	34	41
Keskmine (standardhälve)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Muutus ravieelselt 48. nädalal		
Vähimruutude keskmine (standardviga)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Vähimruutude keskmiste erinevus (standardviga)	-2,41 (0,955)	-
p-väärtus platseeboga võrreldes	0,0138	

Lühendid: mFARS = muudetud Friedreichi ataksia hindamisskaala.

Märkus: mFARS-i skoorid võivad olla 0 kuni 99 punkti. mFARS-i iga jaotise minimaalne skoor on 0. Iga jaotise maksimaalne skoor on järgmine: bulbaarse funktsiooni puhul 11 punkti, ülajäsemete koordineerimise puhul 36 punkti, alajäsemete koordineerimise puhul 16 punkti ja püstiseismise stabiilsuse puhul 36 punkti.

Kogu randomiseeritud populatsioonil (N = 103), kuhu kuulusid kõik patsiendid olenemata kaarjala staatusest, parandas Skylarys mFARS-i skoori platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmiste erinevus oli -1,94 (standardviga 0,894) (nominaalne p = 0,0331).

Uurimuslikes alarühmade analüüsidest näitasid mFARS-i hinnatud muutused punktides järjekindlalt Skylaryse paremust platseeboga võrreldes kõigis alarühmades – vanuse, ambulatoorse staatuse ja GAA1 korduste pikkuse järgi (tabel 4).

Tabel 4 1. uuringu 2. osa: mFARS-i muutus alarühmades 48. nädalal (täielik analüüsikogum)

Alarühm	Vähimruutude keskmiste erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
Vanus		
< 18 aastat (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 aastat (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
GAA1 korduste pikkus ≥ 675		
Jah (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Ei (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Ambulatoorne staatus		
Mitteambulatoorne (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ambulatoorne (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Lühendid: GAA1 korduste pikkus = trinukleotiidsete korduste pikkus GAA1 alleelis, mis koosneb 1 guaniinist ja 2 adeniinist; mFARS = muudetud Friedreichi ataksia hindamiskaala.

^a Vähimruutude keskmiste erinevus Skyclarys – platseebo.

Kuigi 1. uuringu eesmärk ei olnud leida peamiste teiseste tulemusnäitajate, patsiendi üldmulje muutusest (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) ja kliiniline üldmulje muutusest (*Clinical Global Impression of Change*, CGIC), erinevusi, paranesid peamises analüüsipopulatsioonis 48. nädalal PGIC ja CGIC skoorid arvudes Skyclarysega ravitud patsientidel platseeboga võrreldes (PGIC vähimruutude keskmiste erinevus = -0,43, CGIC vähimruutude keskmiste erinevus = -0,13). Peale selle paranesid Skyclarysega ravitud patsientidel arvuliselt FA-ADL-i skoorid platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmiste erinevus oli -1,30 punkti (standardviga = 0,629).

Skyclarysega saadud pikaajalise avatud ravi kalduvuse skoori sobitamisega järelanalüüsis olid Skyclarysega ravitud patsientidel 3 aasta möödudes madalamad mFARS-i skoorid kui samade iseärasustega patsientidel haiguse loomuliku kuluga rühmas. Uurimusliku analüüsi tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik, arvestades väljaspool kontrolliga uuringut kogutud andmete piiratust ja võimalikke segavaid asjaolusid.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Skyclarysega läbi viidud uuringute tulemused lastel vanuses 2 aastast kuni alla 16 aasta Friedreichi ataksia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Omaveloksolooni imendumisel pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga tervetele uuringus osalejatele täheldati maksimaalseid plasmakontsentratsioone tavaliselt 7 kuni 14 tundi pärast annust. Friedreichi ataksiaga patsientidel imendus omaveloksoloon 2,3 korda kiiremini kui tühja kõhuga tervetel uuringus osalejatel.

Manustamisel koos suure rasvasisaldusega söögikorruga suurenes veidi (1,15 korda) plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala ajast 0 ekstrapoleerituna lõpmatuseni (AUC_{0-inf}), kuid C_{max} suurenes 4,5 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Skyclaryst on soovitatav võtta ilma toiduta.

Omaveloksolooni C_{max} ja AUC_{0-inf} olid sarnased kapsli sisu puistamisel õunapüreele või tervete kapslite manustamisel. Mediaanaeg omaveloksolooni C_{max} -i (t_{max}) saavutamiseni lühenes õunapüreele puistamisel ligikaudu 10 tunnilt 6 tunnini (vt lõik 4.2).

Omaveloksolooni absoluutset ega suhtelist biosaadavust ei ole kindlaks määratud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Omaeloksolooni kogu plasmakontsentratsioon (AUC) suurenes annusest sõltuvalt ja annusega proportsionaalselt, kuid tühja kõhuga tervetel uuringus osalejatel suurenes C_{max} vähem kui annusega proportsionaalselt.

Jaotumine

Omaeloksolooni seondub 97% ulatuses inimese plasmavalkudega. Omaeloksolooni läbitungivus limaskestadest on väike kuni mõõdukas. Keskmine hinnanguline jaotusruumala on 7361 l (105 l/kg).

Jaotumine rinnapiima

Omaeloksolooni jaotumist rinnapiima uuriti 12 tervest imetavast naisest koosneval rühmal pärast omaeloksolooni ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist. Tulemused näitavad, et rinnapiimaga toidetavad imikud võivad saada väikese osa täiskasvanu annusest, imiku ööpäevase annuse geomeetiline keskmine on 0,0076 mg/kg ööpäevas, seega on imiku suhtelise annuse geomeetiline keskmine 0,37%.

Imetamine ei muutnud imetavatel naistel omaeloksolooni farmakokineetilist profiili. Omaeloksolooni seondumine plasmavalkudega selles populatsioonis oli 98,4%.

Biotransformatsioon

Pärast [^{14}C]-omaeloksolooni ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele elimineerus omaeloksolooni metabolismi teel CYP3A4 kaudu 30 metaboliidist koosnevaks seeriaks, millest 7 metaboliiti kvantifitseeriti ja tuvastati. Metaboliidid M22 ja M17 olid peamised plasmast sisalduvad metaboliidid, mis moodustasid vastavalt 18,6% ja 10,9% kogu plasmast sisalduvast radioaktiivsusest. Teised metaboliidid olid väheolulised, igaüks moodustas vähem kui 10% kogu plasmast sisalduvast radioaktiivsusest. Mitte ühelgi metaboliidil ei olnud olulist farmakoloogilist aktiivsust.

Eritumine

Pärast radiomärgistusega omaeloksolooni ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele eritus 528-tunnise kogumisperioodi jooksul ligikaudu 92,5% kogu annustatud radioaktiivsusest: 92,4% väljaheitega ja 0,1% uriiniga. Enamus (90,7%) manustatud annusest väljus 96 tunni jooksul pärast manustamist väljaheitega.

Omaeloksolooni keskmine hinnanguline plasmakliirens on 109 l/h ja hinnanguline lõplik poolväärtusaeg plasmast on 58 tundi (32...94 tundi).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Vanuse, soo ja kehakaalu mõju omaeloksolooni farmakokineetikale

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt vanus (16...71 aastat), sugu või kehakaal omaeloksolooni farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta ning nende tegurite põhjal ei ole annuse muutmise vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika analüüs kinnitas, et hinnangulised glomerulaarfiltratsiooni kiiruse väärtused ≥ 63 ml/min/1,73 m² omaeloksolooni farmakokineetikat oluliselt ei mõjutanud. Mõõduka või raske neerukahjustuse mõju omaeloksolooni farmakokineetikale ei ole teada.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B ja C) uuringus osalejatel omaveloksolooni kliirens vähenes, mille tulemusena omaveloksolooni plasmakontsentratsioon suurenes. Mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel suurenesid AUC 65% ja $C_{\max}$ 83% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Raske maksakahjustusega uuringus osalejatel suurenes omaveloksolooni AUC 117% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Kuid raske maksakahjustusega uuringus osalejate kohta on andmed piiratud. Kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel (Childi-Pugh' klass A) AUC ei muutunud ning $C_{\max}$ suurenes ainult 29%. Soovitavat annust maksakahjustusega patsientidele on kirjeldatud lõigus 4.2.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvannuste toksilisus

Rottidel seostus omaveloksolooni manustamine kliiniliselt olulistel annusetasemetel pärast igapäevaseid suukaudseid annuseid 28 päeva jooksul kuni 6 kuu möödumiseni pöördumatu neerukahjustusega (multifokaalne neerutuubulite degeneratsioon/regeneratsioon, millega kaasnes proteiinuuria). Lisaks täheldati rottidel ja ahvidel juba pärast 28-päevast annustamist, rottidel ja ahvidel vastavalt kuni 6 või 9 kuu möödumiseni pöörduvat seedetrakti hüperplaasiat (eesmagu, söögitoru, kõri). Ühel isasrottil suure annuse rühmas täheldati 6 kuu möödumiseni annustamisest lameepiteeli hüperplaasiat, mida seostati ees- ja näärmemagu haaranud lamerakk-kartsinoomiga.

Genotoksilisus

In vitro ja *in vivo* mutageensuse analüüside paneeli põhjal on omaveloksolooni väike genotoksiline potentsiaal.

Kartsinogeensus

Kuuekuulises uuringus isaste ja emaste rasH2-transgeensete hiirtega, kes said omaveloksolooni annustes, mis AUC põhjal tekitasid 14,6 ja 54,5 korda suurema süsteemse ekspositsiooni kui inimesele soovitatav maksimaalne annus inimesel, omaveloksolooni kartsinogeenne ei olnud. Omaveloksolooni 85 ja 87 nädalat kestnud pikaajalises kartsinogeensuse uuringus emas- ja isasrottidel ilmnesid annusetasemetel ≥ 1 mg/kg, mis vastavad vähem kui 1-kordsele inimesele soovitatava maksimaalse annusega saavutatavale kliinilisele plasmakontsentratsioonile, neoplastilised moodustised maksas (sapijuhad: kolangiioom ja kolangiokartsinoom), piimanäärmetes (adenokartsinoom ja sarkoom), munandites (Leydigi-rakuline adenoom) ning pärasooles (lamerakk-papilloomid). Selle olulisus inimesele ei ole praegu teada.

Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

Omaveloksolooni, mida manustati suukaudsete annustena 1, 3 ja 10 mg/kg ööpäevas isastele rottidele 28 päeva jooksul enne paaritumist ja paaritumisperioodi jooksul ning emastele rottidele alates 14 päevast enne paaritumist, paaritumise ajal ja kuni tiinuse 7. päevani, isas- ja emasloomade fertiilsust ei mõjutanud. Kuid annuse korral, mis vastas ligikaudu 6-kordsele maksimaalsele soovitatavale annusele inimesel süsteemse kontsentratsiooni põhjal, esines implantatsioonieelseid ja -järgseid embrüote kadusid, resorptsioone ja elujõuliste embrüote arvu vähenemist. Ligikaudu 2-kordse maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral süsteemse kontsentratsiooni põhjal mõju implantatsioonieelsele ja -järgsetele embrüote kadudele ei esinenud.

Embrüo ja loote areng

Embrüo ja loote toksilisuse uuringus rottidel suukaudse annuse korral, mis vastas ligikaudu 6-kordsele maksimaalsele soovitatavale annusele inimesel süsteemse kontsentratsiooni põhjal, toksilisust emasloomale ega kõrvalekaldeid embrüotel ja loodetel ei leitud. Annustel, mis ulatusid 19-kordse maksimaalse soovitatava annuseni inimesel süsteemse kontsentratsiooni põhjal, esines rottidel siiski implantatsioonieelseid ja -järgseid embrüote kadusid, resorptsioone ning elujõuliste embrüote arvu, pesakonna suuruse ja loote kehakaalu vähenemist. Embrüote-loodete hindamine küülikutel näitas emasloomal esinevat toksilisust, millega kaasnes enneaegne poegimine ja tiinuse katkemine ning loote väike kehakaal, annusetasemel, mis vastas maksimaalsest soovitatavast annusest inimesel väiksemale (0,7-kordsele) annusele; kuid samas uuringus ei täheldatud loote vääringuid 1,4-kordsele maksimaalsele soovitatavale annusele inimesel süsteemse kontsentratsiooni põhjal vastava annusega.

Sünnieelne ja -järgne areng

Rottide sünnieelse ja -järgse arengu hindamisel seostati omaveloksolooni manustamist organogeneesi perioodil kuni laktatsioonini annustel 1, 3 ja 10 mg/kg ööpäevas surnult sündinud järglastega pesakondade osakaalu suurenemist, esimese põlvkonna järglaste vähemat ellujäämist ja järglaste keskmise kehakaalu vähenemist. 6-kordsele maksimaalsele soovitatavale annusele inimesel süsteemse kontsentratsiooni põhjal vastaval annusetasemel täheldati F1 emasloomadel reproduktiivfunktsiooni vähenemist (kollaskehade ja implantatsioonikohtade keskmise arvu vähenemine) ja F1 isasloomadel suguküpsuse hilinemist. Ligikaudu 2-kordse maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral süsteemse kontsentratsiooni põhjal kõrvaltoimeid ei täheldatud. Järglastel täheldati omaveloksolooni plasmakontsentratsioonide annusest sõltuvaid suurenemisi omaveloksolooni eritumise tõttu piima. Toimed olid otseselt seotud omaveloksolooni kontsentratsiooniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

eelželatiniseeritud maisitärklis
mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
briljantsinine FCF (E133)
kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak (E904)
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist pudelid suletud lastekindla, induktsoonfooliumiga polüpropüleenist sulguriga.

Pakendis on 90 kapslit.

Pakendis on 270 (3 pakendit, igas 90) kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV (AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND ÜHELE PUDELILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Skyclarys 50 mg kõvakapslid
omaveloxolomum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg omaveloksolooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALIHÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1786/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Skyclarys 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 3 PUDELIGA PAKENDILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Skyclarys 50 mg kõvakapslid
omaveloxolomum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg omaveloksolooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

270 (3 pakendit, igas 90) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1786/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS**

Skyclarys 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL KÕIGILE PAKENDITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skyclarys 50 mg kõvakapslid
omaveloxolomum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg omaveloksolooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Skyclarys 50 mg kõvakapslid omaveloksoloon (omaveloxolonum)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Skyclarys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Skyclaryse võtmist
3. Kuidas Skyclaryst võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Skyclaryst säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Skyclarys ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Skyclarys?

Skyclarys sisaldab toimeainena omaveloksolooni, mis aktiveerib teie kehas spetsiaalse valgu Nrf2.

Milleks Skyclaryst kasutatakse?

Skyclaryst kasutatakse täiskasvanute ja vähemalt 16-aastaste noorukite raviks, kellel on neurodegeneratiivne liikumishäire Friedreichi ataksia. Friedreichi ataksia on harvaesinev pärilik haigus, mis tekitab progresseeruvaid kahjustusi teie närvisüsteemile ja liikumishäireid.

Kuidas Skyclarys toimib?

Valgul Nrf2 on teie kehas tähtis roll võitlemisel oksüdatiivse stressiga (seisund, mis võib kahjustada teie keha rakke) ja keha kaitsmisel neurodegeneratiivsete haiguste eest. Friedreichi ataksiaga patsientidel on Nrf2 aktiivsus vähenenud. Skyclarys aktiveerib Nrf2, et see saaks oksüdatiivse stressiga võidelda.

Kliinilistes uuringutes said Skyclarysega ravitud patsiendid neuroloogilise funktsiooni testides paremaid tulemusi kui toimetava ainega ravitud patsiendid.

2. Mida on vaja teada enne Skyclaryse võtmist

Skyclaryst ei tohi võtta, kui olete omaveloksolooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Skyclaryse võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme maksaga, võib teie arst otsustada muuta annust või mitte alustada ravi Skyclarysega;

- teatage oma arstile enne Skyclaryse võtmise alustamist kõigist ravimitest, mida kasutate.

Enne kui alustate Skyclaryse võtmist, kontrollib arst teie maksa tööd ja teie kolesteroolisisaldust. Enne kui alustate Skyclaryse võtmist, kontrollib arst teie BNP (B-tüüpi natriureetiline peptiid, südamehäirete vereanalüüs) sisaldust.

Enne Skyclaryse võtmist pidage nõu oma arstiga.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib Skyclaryse võtmise ajal äkki kaalutõus, säärete, pahklude või jalalabade turse või õhupuudus, mis võivad olla südamehäirete nähud või sümptomid. Teie arst otsustab ravi üle ja kas Skyclaryse kasutamist tuleks jätkata.

Ülitundlikkusreaktsioonide (allergiline või allergialaadne reaktsioon, mis võib muu hulgas olla naha- ja sügelev lööve) tekkimisel pidage nõu oma arstiga.

Skyclaryse võtmise ajal kontrollib teie arst teie vereanalüüse. Sealhulgas tehakse teile Skyclaryse võtmise ajal maksa vereanalüüse, et näha, kuidas teie maks toimib. Maksaga probleemide tekkimisel otsustab teie arst, kas ravi Skyclarysega tuleb lõpetada. Peale selle teeb teie arst teile pärast ravi alustamist Skyclarysega teisi vereanalüüse kolesterooli ja BNP sisalduse kontrollimiseks.

Öelge oma arstile, kui teil tekib Skyclaryse võtmise ajal kaalulangus.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Skyclaryst alla 16 aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole veel sellel patsiendirühmal uuritud.

Muud ravimid ja Skyclarys

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna teatavad ravimid võivad mõjutada Skyclaryse toimet. Skyclarys võib samuti mõjutada teatavate ravimite toimet.

Teatavad ravimid võivad suurendada Skyclaryse kõrvaltoimeid, suurendades Skyclaryse sisaldust veres. Mõningad sellised ravimid on:

- itrakonasool, flukonasool või ketokonasool (seenevastased ravimid mitme seeninfektsiooni raviks);
- tsüklosporiin (pärast elundisiirdamist kasutatav ravim);
- tsiprofloksatsiin või klaritromütsiin (antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- fluvoksamiin (antidepressant, mida nimetatakse selektiivseks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriks [SSRI]).

Kui arst määrab teile mõne nimetatud ravimi, võib ta vähendada teie Skyclaryse annust, et vältida mõlema ravimi samaaegsel kasutamisel tekkivaid kõrvaltoimeid.

Teatavad ravimid võivad vähendada Skyclaryse toimet, vähendades Skyclaryse sisaldust veres.

Mõningad sellised ravimid on:

- naistepuna (depressiooni raviks kasutatav taimne preparaat);
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon (kasutatakse epilepsia raviks);
- efavirens (HIV ravim).

Skyclarys võib vähendada mõningate teiste ravimite toimet, vähendades nende ravimite sisaldust veres. Mõningad sellised ravimid on:

- midasolaam (kasutatakse rahustina ja raske agiteerituse raviks);
- repagliniid (ravim 2. tüüpi diabeedi raviks);
- rosuvastatiin (statiin kahjulike lipiidide sisalduse vähendamiseks);
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (rasestumisvastaste vahendite tüüp, mille puhul kasutatakse raseduse vältimiseks hormoone, näiteks tabletid, plaastrid või rõngas).

Pidage nõu oma arstiga, kui võtate ükskõik milliseid ravimeid, eelkõige eespool nimetatud ravimeid, sest need võivad mõjutada Skylaryse või teiste ravimite toimet.

Skylarys koos toidu ja joogiga

Vältige Skylaryse võtmise ajal greibi söömist või greibimahla joomist.

Rasedus

Skylaryst ei tohi võtta, kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Öelge kohe oma arstile, kui rasestute ravi ajal Skylarysega.

Rasestumisvastased vahendid

Skylaryse kasutamisel võib hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus väheneda. Peate kasutama muud rasestumisvastast vahendit, näiteks mittehormonaalset emakasisest vahendit või rasestumisvastast barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Ravi ajal Skylarysega ja 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist Skylarysega tuleb kasutada usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Pidage nõu oma arstiga, milline rasestumisvastane vahend on teile kõige sobivam.

Imetamine

Skylarys eritub rinnapiima. Skylarysega seotud riskide ja kasu üle imetamise ajal peate pidama nõu arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned patsiendid võivad tunda pärast selle ravimi võtmist väsimust. Kui tunnete pärast Skylaryse võtmist väsimust, vältige autojuhtimist ja masinate kasutamist.

Skylarys sisaldab vähesel hulgal naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Skylaryst võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on 150 mg (3 kapslit) üks kord ööpäevas.

Skylaryse võtmine

- Võtke kapsleid tühja kõhuga vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.
- Võtke kapsleid iga päev ligikaudu samal ajal.
- Kapslid tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata.
- Kui te ei saa kapsleid tervelt alla neelata, avage need ja puistake kogu nende sisu 2 supilusikatäiele õunapüreele. Peate kogu õunapüree ja ravimi segu kohe pärast valmistamist ära sööma. Ärge hoidke õunapüree ja ravimi sisu alles hiljem kasutamiseks.

Kui teil on maksaga probleeme, võib teie arst otsustada annust muuta või mitte alustada ravi Skylarysega.

Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel Skylarysega kõrvaltoimeid tekitada. Kui arst määrab teile Skylaryse võtmise ajal mõne sellise ravimi, võib teie arst vähendada Skylaryse annust, et vältida nende ravimite samaaegsel kasutamisel tekkivaid kõrvaltoimeid.

Kui oksendate pärast oma tavalise annuse võtmist, **ärge** võtke selle asendamiseks uusi kapsleid. Võtke kapsleid järgmisel päeval nagu tavaliselt.

Kui te võtate Skylaryst rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Skylaryst rohkem, kui teie arst on määranud, öelge seda kohe arstile. Võtke see infoleht kaasa.

Kui te unustate Skyclaryst võtta

Kui Skyclaryse annus jäi võtmata, võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Skyclaryse võtmise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned Skyclaryse kõrvaltoimed võivad olla tõsised või tõsiseks muutuda

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- seedehäired. Teil võivad tekkida näiteks järgmised sümptomid:
 - iiveldus
 - kõhulahtisus
 - oksendamine
 - kõhuvalu
 - kehakaalu langus

Ükskõik millise nimetatud kõrvaltoime tekkimisel öelge seda arstile.

Vereanalüüside põhjal võib arst teile öelda, et teil on:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st);
- BNP (südamehäirete marker) sisalduse suurenemine (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st);
- muutused vere kolesterooli ja triglütseriidide sisalduses (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st).

Teie arst otsustab ravi üle ja kas Skyclaryse kasutamist tuleks jätkata.

Skyclaryse muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu;
- väsimus;
- kurguvalu;
- seljavalu;
- lihasspasm;
- gripp;
- vähenenud söögiisu;
- ülitundlikkus (allergiline või allergialaadne reaktsioon, mis võib muu hulgas olla naha- ja sügelev lööve).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kuseteede infektsioon;
- menstruatsioonivalud naistel (menstruatsioonikrambid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Skyclaryst säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast kapsli avamist ja õunapüreega segamist peate kogu õunapüree ja ravimi segu kohe pärast valmistamist ära sööma. Vt lõik 3 „Kuidas Skyclaryst võtta“.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pakendil kahjustuse või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Skyclarys sisaldab

- Toimeaine on omaveloksoloon.
- Üks kapsel sisaldab 50 mg omaveloksiooni.
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: eelželatiniseeritud maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid
Kapsli kest: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), briljantsinine FCF (E133), kollane raudoksiid (E172)
Trükitint: šellak (E904), titaandioksiid (E171)

Kuidas Skyclarys välja näeb ja pakendi sisu

Skyclaryse 50 mg kõvakapslid on valmistatud läbipaistmatust helerohelisest korpusest, millele on valge tindiga trükitud „RTA 408“, ja sinisest kaanest, millele on valge tindiga trükitud „50“.

Skyclarys 50 mg on saadaval pakendina, milles on 90 kõvakapslit, ja 3 pudelit sisaldava pakendina, igas 90 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Madalmaad

Tootja(d)

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

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp,
Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun möögiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.