

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyclarys 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di omaveloxolone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula rigida opaca con "RTA 408" stampato sul corpo verde chiaro con inchiostro bianco e "50" stampato sulla testa blu con inchiostro bianco. Le capsule (misura 0) hanno una lunghezza di $21,7 \pm 0,3$ mm, mentre il diametro esterno della testa è di $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Skyclarys è indicato per il trattamento dell'atassia di Friedreich negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Omaveloxolone deve essere iniziato e supervisionato da medici con esperienza nel trattamento di pazienti con atassia di Friedreich.

Posologia

La dose raccomandata è 150 mg di omaveloxolone (3 capsule rigide da 50 mg ciascuna) una volta al giorno.

Il medicinale perso tramite emesi non deve essere sostituito con una dose aggiuntiva.

Se una dose viene saltata, la dose successiva deve essere assunta come al solito il giorno successivo. Non deve essere assunta una dose doppia per compensare la dose saltata.

Modifiche della dose per terapia concomitante

La dose raccomandata per l'uso concomitante di omaveloxolone con inibitori o induttori potenti o moderati del citocromo P450 (CYP) 3A4 è descritta nella Tabella 1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 1. Modifiche della dose raccomandata di omaveloxolone in caso di uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Classe del medicinale concomitante	Raccomandazioni posologiche
Potente inibitore del CYP3A4	<p>Si raccomanda di evitare l'uso concomitante.</p> <p>Se la somministrazione concomitante non può essere evitata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ridurre la dose di Skylarys a 50 mg una volta al giorno con attento monitoraggio delle reazioni avverse • se si manifestano reazioni avverse, la somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere interrotta.
Inibitore moderato del CYP3A4	<p>Si raccomanda di evitare l'uso concomitante.</p> <p>Se la somministrazione concomitante non può essere evitata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ridurre la dose di Skylarys a 100 mg una volta al giorno con attento monitoraggio delle reazioni avverse. • Se si manifestano reazioni avverse, ridurre ulteriormente la dose di Skylarys a 50 mg una volta al giorno.

Anziani

Non è necessario un adeguamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B), la dose deve essere ridotta a 100 mg una volta al giorno, con attento monitoraggio delle reazioni avverse. La riduzione a 50 mg una volta al giorno deve essere considerata se si manifestano reazioni avverse.

L'uso del medicinale deve essere evitato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale moderata e severa sulla farmacocinetica di omaveloxolone non è stato studiato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Skylarys nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Omaveloxolone deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Le capsule di Skylarys devono essere deglutite intere.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule intere, le capsule di Skylarys possono essere aperte e l'intero contenuto sparso su 2 cucchiari di purea di mele. I pazienti devono consumare tutta la miscela di medicinale/alimento immediatamente, a stomaco vuoto, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. La miscela non deve essere conservata per uso futuro (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aumento delle aminotransferasi

Il trattamento con omaveloxolone nelle sperimentazioni cliniche in pazienti con atassia di Friedreich è stato associato ad aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) (vedere paragrafo 4.8). Aumenti delle aminotransferasi durante il trattamento ≥ 3 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) sono stati segnalati nel 29,4% dei pazienti, con valori massimi verificatisi nella maggior parte dei pazienti entro le prime 12 settimane di trattamento. Gli aumenti iniziali sono stati seguiti da una tendenza alla normalizzazione.

ALT, AST e bilirubina devono essere monitorate prima di iniziare il trattamento con omaveloxolone, mensilmente durante i primi 3 mesi di trattamento e poi periodicamente come clinicamente indicato. In caso di aumento dell'ALT o dell'AST > 5 volte l'ULN, omaveloxolone deve essere immediatamente interrotto e i test della funzionalità epatica devono essere ripetuti non appena possibile. Se le anomalie dei parametri di laboratorio si stabilizzano o si risolvono, è possibile riprendere il trattamento con omaveloxolone. In caso di aumento dell'ALT o dell'AST > 3 volte l'ULN e aumento della bilirubina > 2 volte l'ULN, omaveloxolone deve essere immediatamente interrotto e i test della funzionalità epatica devono essere ripetuti. I test devono essere continuati, se opportuno. Quando le anomalie dei parametri di laboratorio si stabilizzano o si risolvono, è possibile riprendere Skylarys con un'appropriata frequenza di monitoraggio della funzionalità epatica.

Interazioni farmacologiche

Omaveloxolone è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). L'uso concomitante di inibitori potenti o moderati del CYP3A4 può aumentare significativamente l'esposizione sistemica a omaveloxolone (vedere paragrafo 4.5). Se l'uso concomitante di inibitori potenti o moderati del CYP3A4 è inevitabile, deve essere considerata una riduzione della dose di omaveloxolone con monitoraggio (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di omaveloxolone con induttori potenti o moderati del CYP3A4 può ridurre significativamente l'esposizione a omaveloxolone (vedere paragrafo 4.5), con possibile riduzione dell'efficacia di omaveloxolone. I pazienti trattati con omaveloxolone devono essere avvertiti di evitare l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 durante il trattamento con omaveloxolone. Se possibile, devono essere considerati medicinali alternativi (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Anomalie lipidiche

Il trattamento con omaveloxolone è stato associato ad aumenti del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL) e a riduzioni del colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoprotein*, HDL). I parametri lipidici devono essere valutati prima di iniziare omaveloxolone e monitorati periodicamente durante il trattamento. Le anomalie lipidiche devono essere gestite secondo le linee guida cliniche standard.

Aumento del peptide natriuretico tipo B (*B-type natriuretic peptide*, BNP)

Il trattamento con omaveloxolone è stato associato ad aumenti del BNP, ma senza aumento concomitante della pressione arteriosa o eventi associati di sovraccarico di liquidi o insufficienza

cardiaca congestizia. Nello Studio 1, in totale il 13,7% dei pazienti trattati con Skyclarys ha manifestato un aumento del BNP rispetto al basale e un BNP superiore all'ULN (100 pg/mL), rispetto al 3,8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. L'incidenza dell'aumento del BNP oltre 200 pg/mL è stata del 3,9% nei pazienti trattati con Skyclarys. Non è chiaro se gli aumenti del BNP nello Studio 1 siano correlati a Skyclarys o alla cardiopatia associata all'atassia di Friedreich.

In uno studio condotto con un composto correlato in pazienti diabetici con malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD), un eccesso di eventi di insufficienza cardiaca dovuti a sovraccarico di liquidi è stato osservato tra i pazienti con CKD di stadio IV. Un BNP > 200 pg/mL al basale e precedente ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia sono stati identificati come fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca tra i pazienti che avevano CKD di stadio IV, ma non in pazienti con CKD di stadio 3b.

Cardiomiopatia e diabete mellito sono comuni nei pazienti con atassia di Friedreich. Il BNP deve essere monitorato prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia associata a sovraccarico di liquidi, quali aumento ponderale improvviso ($\geq 1,4$ kg in 1 giorno o $\geq 2,3$ kg in 1 settimana), edema periferico e respiro affannoso. Se si sviluppano segni e sintomi di sovraccarico di liquidi, il BNP (o l'NT-proBNP) deve essere monitorato e gestito secondo gli orientamenti clinici standard. Il trattamento con Skyclarys deve essere interrotto durante la gestione del sovraccarico di liquidi. Se il sovraccarico di liquidi non può essere gestito in modo adeguato, il trattamento con Skyclarys deve essere interrotto. In base al giudizio clinico, è fortemente raccomandato un monitoraggio più frequente dei pazienti con recente ospedalizzazione per sovraccarico di liquidi dovuto a cardiomiopatia di base, CKD diabetica di stadio IV o altre eziologie.

Diminuzione del peso corporeo

Il trattamento con Skyclarys è stato associato a lievi diminuzioni del peso corporeo. I pazienti devono essere informati di monitorare il loro peso regolarmente. Il paziente deve essere ulteriormente valutato se si verifica una diminuzione del peso corporeo inspiegabile o clinicamente significativa.

Skyclarys contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Omaveloxolone è un substrato del CYP3A4. La somministrazione concomitante di potenti o moderati inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP3A4 influisce sulla farmacocinetica di omaveloxolone.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di omaveloxolone

Inibitori potenti o moderati del CYP3A4

In uno studio clinico, la somministrazione concomitante di Skyclarys con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato l'area sotto la curva (AUC_{0-inf}) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) rispettivamente di circa 4 volte e 3 volte. In uno studio clinico condotto in soggetti sani, la somministrazione concomitante di verapamil (120 mg una volta al giorno) ha aumentato l' AUC e la C_{max} rispettivamente di circa 1,24 volte e 1,28 volte. Verapamil è un noto inibitore moderato del CYP3A4 nonché un inibitore del trasportatore P-gp. Se l'uso concomitante di inibitori potenti o moderati del CYP3A4 è inevitabile, deve essere considerata una riduzione della dose di Skyclarys con monitoraggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Alcuni esempi di inibitori potenti e moderati del CYP3A4 sono claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, ciprofloxacina, ciclosporina, fluconazolo e fluvoxamina.

Poiché il pompelmo e il succo di pompelmo sono inibitori del CYP3A4, i pazienti devono essere avvertiti di evitare il consumo di questi alimenti durante il trattamento con Skylarys (vedere paragrafo 4.4).

Induttori potenti o moderati del CYP3A4

Omaveloxolone è un substrato del CYP3A4. L'uso concomitante di Skylarys con induttori potenti o moderati del CYP3A4 può ridurre significativamente l'esposizione a omaveloxolone, con possibile riduzione dell'efficacia di Skylarys. A causa della potenziale perdita di efficacia, i pazienti trattati con Skylarys devono essere avvertiti di evitare l'uso di induttori potenti o moderati del CYP3A4 durante il trattamento con Skylarys; devono essere considerate delle alternative, se possibile. Alcuni esempi di induttori potenti o moderati del CYP3A4 sono carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifampicina, erba di San Giovanni (iperico) ed efavirenz.

Effetto di omaveloxolone su altri medicinali

Negli studi clinici condotti con omaveloxolone 150 mg in soggetti sani sono stati valutati gli aspetti descritti di seguito:

Substrati del CYP3A4

L'AUC di midazolam, un substrato del CYP3A4, è risultata ridotta di circa il 45% in caso di somministrazione concomitante con omaveloxolone, ad indicare che omaveloxolone è un induttore debole del CYP3A4 e può ridurre l'esposizione ai substrati del CYP3A4. L'uso concomitante con Skylarys può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le pazienti devono essere avvisate di evitare l'uso concomitante con contraccettivi ormonali combinati (ad esempio, pillola, cerotto, anello), impianti e pillole a base di soli progestinici (vedere paragrafo 4.6).

Substrati del CYP2C8

L'AUC di repaglinide, un substrato del CYP2C8, è risultata ridotta di circa il 35% in caso di somministrazione concomitante con omaveloxolone, ad indicare che omaveloxolone è un induttore debole del CYP2C8 e può ridurre l'esposizione a substrati del CYP2C8.

Substrati della BCRP

L'AUC di rosuvastatina, un substrato di BCRP e OATP1B1, è risultata ridotta di circa il 30% in caso di somministrazione concomitante con omaveloxolone, ad indicare che omaveloxolone è un induttore debole della BCRP e può ridurre l'esposizione ai substrati della BCRP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di omaveloxolone in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Skylarys non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le pazienti devono usare misure contraccettive efficaci prima di iniziare il trattamento con Skylarys, durante il trattamento e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Skylarys può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti devono essere avvisate di evitare l'uso concomitante con contraccettivi ormonali combinati (ad esempio, pillola, cerotto, anello). Alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, sistema intrauterino non ormonale) o di un contraccettivo non ormonale aggiuntivo (ad esempio, profilattici) durante l'uso concomitante e per 28 giorni dopo l'interruzione di Skylarys.

Allattamento

Non esistono dati sulla presenza di omaveloxolone nel latte materno umano. Omaveloxolone è presente nel latte di femmine di ratto in allattamento e ha provocato effetti correlati al trattamento nella prole (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Skyclarys non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di Skyclarys sulla fertilità umana. I dati negli animali non hanno indicato una compromissione della fertilità del padre o della madre (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omaveloxolone può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di omaveloxolone può manifestarsi stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si verificano con maggiore frequenza osservate con Skyclarys sono ALT aumentata e cefalea (37,3% ciascuna); peso diminuito (34,0%); nausea (33,3%); AST aumentata e stanchezza (21,6% ciascuna); diarrea (19,6%); dolore orofaringeo (17,6%); vomito (15,7%), dolore dorsale, spasmi muscolari e influenza (13,7% ciascuno) e appetito ridotto (11,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 51 pazienti trattati con Skyclarys 150 mg/die per 48 settimane (esposizione mediana 0,92 anni-paziente) sono elencate nella Tabella 2 secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Reazioni avverse selezionate sono ulteriormente descritte nella Tabella 2 seguente.

Tabella 2 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Molto comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
	Lipoproteine a densità molto bassa aumentate	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Dolore addominale alto	Comune
	Dolore addominale	Comune
Patologie epatobiliari	ALT aumentata	Molto comune

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Categoria di frequenza
	AST aumentata	Molto comune
	GGT aumentata	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Molto comune
	Spasmi muscolari	Molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dismenorrea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune
Esami diagnostici	BNP aumentato ^a	Comune
	Peso diminuito ^b	Molto comune

^a Sulla base di valutazioni di laboratorio con valori > 200 pg/mL.

^b Sulla base del peso misurato in clinica con peso diminuito durante il trattamento $\geq 5\%$.

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; BNP = peptide natriuretico tipo B; GGT = gamma-glutamyltransferasi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

Tra i pazienti trattati con Skylarys nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nausea si è verificata nel 33,3% di pazienti, diarrea nel 19,6% dei pazienti, vomito nel 15,7% dei pazienti, dolore addominale alto nel 9,8% dei pazienti e dolore addominale nel 7,8% dei pazienti. Tutti gli eventi sono stati valutati di severità lieve o moderata e il 75,8% degli eventi si è verificato nelle prime 12 settimane di terapia.

Aumenti delle aminotransferasi

Tra i pazienti trattati con Skylarys nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, le reazioni avverse di aumenti delle aminotransferasi comprendevano: ALT aumentata nel 37,3% dei pazienti, AST aumentata nel 21,6% dei pazienti e gamma-glutamyltransferasi (GGT) aumentata nel 5,9% dei pazienti. Sospensioni del trattamento a causa di aumenti di aminotransferasi si sono verificate nell'11,8% di tutti i pazienti trattati con Skylarys. Un paziente (2%) ha interrotto lo studio per aumento delle aminotransferasi come da protocollo.

Nei pazienti trattati con Skylarys, l'incidenza di aumenti di ALT o AST durante il trattamento ≥ 3 volte l'ULN è stata del 29,4%, con 15,7% dei pazienti che ha manifestato aumenti ≥ 5 volte l'ULN. Gli aumenti ≥ 3 volte l'ULN sono stati in genere transitori e reversibili, e l'80% di questi pazienti ha manifestato livelli massimi entro le prime 12 settimane di trattamento. Nessuno di questi pazienti aveva livelli di ALT o AST ≥ 3 volte l'ULN alla visita di ritiro. I valori medi sono in genere diminuiti verso il basale con la prosecuzione del trattamento o dopo l'interruzione della terapia. Nessun paziente ha avuto un aumento concomitante della bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN.

Aumento del BNP

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, aumenti delle valutazioni di laboratorio del BNP sono stati osservati nei pazienti trattati con Skylarys. I valori medi del BNP risultavano elevati alla Settimana 4 e sono rimasti elevati fino alla Settimana 48, con picco degli aumenti medi alla Settimana 24. I valori medi del BNP sono rimasti al di sotto dell'ULN (< 100 pg/mL). In totale, il 13,7% dei pazienti trattati con Skylarys ha manifestato un aumento del BNP rispetto al basale e un BNP superiore all'ULN (100 pg/mL), rispetto al 3,8% dei pazienti che hanno ricevuto placebo; il 3,9% dei pazienti aveva valori di BNP superiori a 200 pg/mL durante il trattamento. Non vi sono state interruzioni dovute ad aumento del BNP.

Anomalie lipidiche

Tra i pazienti trattati con Skylarys nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ipertrigliceridemia è stata segnalata nel 3,9% dei pazienti, lipoproteine a densità molto bassa

aumentate sono state segnalate nel 3,9% dei pazienti e ipercolesterolemia è stata segnalata nel 2,0% dei pazienti. Alla Settimana 48 nel gruppo in trattamento con Skyclarys, le LDL medie risultavano aumentate di circa 25 mg/dL e le HDL medie diminuite di circa 5 mg/dL. Dopo la sospensione di Skyclarys, i livelli medi di LDL e HDL sono ritornati al basale.

Peso diminuito

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, peso diminuito è stato segnalato nel 2,0% dei pazienti trattati con Skyclarys e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. In nessuno dei due gruppi di trattamento sono state segnalate reazioni avverse gravi o interruzioni del trattamento per appetito ridotto o peso diminuito.

Riduzione del peso corporeo è stata osservata dopo la Settimana 24. Il peso diminuito medio rispetto al basale è stato di 1,35 kg (DS 3,585 kg) nel gruppo Skyclarys, mentre l'aumento ponderale medio rispetto al basale è stato di 1,17 kg (DS 4,108 kg) nel gruppo placebo dopo 48 settimane di trattamento. Tra tutti i pazienti con IMC < 25 kg/m² al basale in entrambi i gruppi di trattamento (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37), un peso diminuito di almeno il 5% rispetto al basale è stato osservato nel 32,4% dei pazienti trattati con Skyclarys vs il 2,7% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Sulla base della valutazione di Skyclarys in studi randomizzati controllati verso placebo, il profilo di sicurezza di Skyclarys nei pazienti pediatrici da 16 a meno di 18 anni di età (n = 24) è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per Skyclarys. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati e deve essere fornito un trattamento di supporto adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Il meccanismo esatto mediante il quale omaveloxolone esercita il suo effetto terapeutico nei pazienti con atassia di Friedreich non è noto. È stato dimostrato che omaveloxolone attiva la via del fattore nucleare 2 (eritroide-2)-correlato (Nrf2) *in vitro* e *in vivo* negli animali e negli essere umani. La via dell'Nrf2 è coinvolta nella risposta cellulare allo stress ossidativo. Esistono sostanziali evidenze di soppressione dei livelli e dell'attività dell'Nrf2 nelle cellule dei pazienti con atassia di Friedreich.

Effetti farmacodinamici

Omaveloxolone si lega alla Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), una proteina che regola l'attività dell'Nrf2. Il legame alla Keap1 consente la traslocazione nucleare dell'Nrf2 e la trascrizione dei suoi geni target. Nei fibroblasti isolati da pazienti con atassia di Friedreich, omaveloxolone si è dimostrato in grado di ripristinare i livelli della proteina Nrf2 e di aumentare l'attività dell'Nrf2. È

stato dimostrato inoltre che omaveloxolone salva la disfunzione mitocondriale e ripristina l'equilibrio di ossido-riduzione in queste cellule, così come nei neuroni da modelli murini di atassia di Friedreich. Evidenze di attività farmacodinamica sono state osservate nei pazienti trattati con omaveloxolone, con variazioni dose-dipendenti nei prodotti dei geni target dell'Nr1f2, della ferritina sierica e della GGT, nell'intervallo di dose da 20 mg a 300 mg. I pazienti trattati con omaveloxolone 160 mg hanno evidenziato il massimo aumento rispetto al basale per questi marcatori sierici.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e sicurezza di Skyclarys sono state valutate come trattamento per l'atassia di Friedreich in due parti di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) e in un'estensione in aperto in corso dello Studio 1.

Studio 1 Parte 2

Lo Studio 1 Parte 2 era uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Skyclarys in pazienti con atassia di Friedreich per 48 settimane di trattamento. In totale, 103 pazienti, inclusi 24 adolescenti, sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) a Skyclarys 150 mg/die (N = 51) o placebo (N = 52). I pazienti sono stati esclusi dallo Studio 1 se avevano livelli di BNP > 200 pg/mL prima dell'ingresso nello studio o anamnesi positiva per malattia del cuore sinistro clinicamente significativa e/o cardiopatia clinicamente significativa, ad eccezione di cardiomiopatia da lieve a moderata associata ad atassia di Friedreich. Inoltre, i pazienti sono stati esclusi dallo Studio 1 in caso di anamnesi positiva per epatopatia clinicamente significativa (ad esempio, fibrosi, cirrosi, epatite) o deviazioni clinicamente significative dei test di laboratorio allo screening, incluse ALT e/o AST >1,5 volte l'ULN, bilirubina >1,2 volte l'ULN, fosfatasi alcalina >2 volte l'ULN o albumina < limite inferiore della norma (*lower limit of normal*, LLN). La randomizzazione è stata stratificata per stato del piede cavo. La popolazione con piede cavo è stata definita come avente una perdita di supporto laterale ed è stata determinata se la luce di una torcia elettrica risultava visibile sotto l'arco del paziente a piedi nudi e con carico. L'endpoint primario di efficacia era la variazione del punteggio della scala di valutazione dell'atassia di Friedreich modificata (*modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) rispetto al placebo alla Settimana 48 per i pazienti senza piede cavo (ossia il set di dati per l'analisi completa [FAS]; n = 82). La mFARS è uno strumento di valutazione clinica per determinare la funzionalità del paziente, che consiste in 4 domini per valutare funzione bulbare, coordinazione degli arti superiori, coordinazione degli arti inferiori e stabilità in stazione eretta. La mFARS ha un punteggio massimo di 99, e un punteggio basso indica una minore compromissione fisica. Nel FAS, il 53,7% era di sesso maschile. L'età media era di 23,9 anni all'ingresso nello studio e l'età media di insorgenza dell'atassia di Friedreich era di 15,5 anni. Il punteggio mFARS e il punteggio relativo alle attività della vita quotidiana nell'atassia di Friedreich (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) al basale erano rispettivamente di 39,83 punti e 10,29 punti. La lunghezza media delle ripetizioni di GAA1 era 714,8. All'ingresso nello studio, il 92,7% dei pazienti deambulava, il 37,8% aveva anamnesi positiva per cardiomiopatia e il 2,4% aveva anamnesi positiva per diabete mellito.

Il trattamento con Skyclarys ha migliorato significativamente i punteggi mFARS, con una differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati di -2,40 (errore standard 0,956) rispetto al placebo (p = 0,0141) (Tabella 3). Tutti i componenti della valutazione mFARS, tra cui capacità di deglutire (bulbare), coordinazione degli arti superiori, coordinazione degli arti inferiori e stabilità in stazione eretta, risultavano a favore di Skyclarys rispetto al placebo.

Tabella 3 Studio 1 Parte 2: risultati nella mFARS (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
mFARS totale		
Basale		
N	40	42
Media (DS)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
Settimana 48		
N	34	41
Media (DS)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Variazione rispetto al basale alla Settimana 48		
Media LS (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Differenza della media LS (SE)	-2,40 (0,956)	-
Valore <i>p</i> vs placebo	0,0141	

Sigle: FAS = set di dati per l'analisi completa (*Full Analysis Set*); LS = minimi quadrati; mFARS = scala di valutazione dell'atassia di Friedreich modificata.

Nota: i punteggi della mFARS possono variare da 0 a 99 punti. All'interno di ogni sezione della mFARS, il punteggio minimo è 0. Il punteggio massimo per ogni sezione è il seguente: 11 punti per la funzione bulbare, 36 punti per la coordinazione degli arti superiori, 16 punti per la coordinazione degli arti inferiori e 36 punti per la stabilità in stazione eretta.

In tutta la popolazione randomizzata (N = 103), che comprendeva tutti i pazienti indipendentemente dallo stato del piede cavo, Skyclarys ha migliorato i punteggi mFARS rispetto al placebo, con una differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati di -1,93 (errore standard 0,895) (*p* nominale = 0,0342).

Nelle analisi esplorative per sottogruppi, le stime puntuali per le variazioni della mFARS erano costantemente a favore di Skyclarys rispetto al placebo tra i sottogruppi basati su età, stato di deambulazione e lunghezza delle ripetizioni di GAA1 al basale (Tabella 4).

Tabella 4 Studio 1 Parte 2: Variazione nella mFARS alla Settimana 48 nei sottogruppi (FAS)

Sottogruppo	Differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati ^a (IC al 95%)	Valore <i>p</i>
Età		
< 18 anni (n = 20)	-4,16 (-8,43, 0,12)	0,0565
≥ 18 anni (n = 62)	-1,60 (-3,78, 0,58)	0,1485
Lunghezza delle ripetizioni di GAA1 ≥ 675		
Sì (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,57)	0,0025
No (n = 28)	-1,94 (-5,19, 1,31)	0,2355
Stato di deambulazione		
Non deambulante (n = 6)	-4,57 (-11,42, 2,27)	0,1867
Deambulante (n = 76)	-2,19 (-4,22; -0,17)	0,0344

Sigle: IC = intervallo di confidenza; FAS = set di dati per l'analisi completa; lunghezza delle ripetizioni di GAA1 = lunghezza delle ripetizioni del trinucleotide nell'allele GAA1 composto da 1 guanina e 2 adenine; mFARS = scala di valutazione dell'atassia di Friedreich modificata.

^a La differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati è Skyclarys - placebo.

Sebbene lo Studio 1 non avesse la potenza per rilevare una differenza negli endpoint secondari chiave, l'impressione globale di cambiamento espressa dal paziente (*Patient's Global Impression of Change*, PGIC) e l'impressione clinica globale di cambiamento (*Clinical Global Impression of Change*, CGIC), i punteggi di PGIC e CGIC alla Settimana 48 risultavano numericamente migliorati nei pazienti trattati con Skyclarys rispetto al placebo nell'analisi della popolazione primaria (differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati [LS] del PGIC= -0,43, differenza media LS del CGIC= -0,13). Inoltre, il

trattamento dei pazienti con Skyclarys ha determinato un miglioramento numerico dei punteggi FA-ADL rispetto al placebo, con una differenza media LS di -1,30 punti (errore standard = 0,629).

In un'analisi *post hoc*, con abbinamento per la propensione, del trattamento a lungo termine in aperto con Skyclarys, i pazienti trattati con Skyclarys evidenziavano punteggi mFARS a 3 anni più bassi rispetto a un gruppo di pazienti abbinato con decorso naturale della malattia. Questa analisi esplorativa deve essere interpretata con prudenza, considerate le limitazioni dei dati raccolti al di fuori di uno studio controllato, che possono essere soggetti a confondimento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Skyclarys nella popolazione pediatrica di età compresa tra 2 anni e meno di 16 anni per il trattamento dell'ataxia di Friedreich (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Omaveloxolone è stato assorbito dopo somministrazione orale in soggetti sani a digiuno con picco di concentrazione plasmatica osservato in genere da 7 a 14 ore post-dose. I pazienti con ataxia di Friedreich hanno dimostrato una velocità di assorbimento di omaveloxolone di 2,3 volte superiore rispetto ai soggetti sani a digiuno.

La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi ha determinato un piccolo aumento (1,15 volte) dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 estrapolato all'infinito (AUC_{0-inf}), ma ha causato un aumento di 4,5 volte della C_{max} rispetto alle condizioni di digiuno. Si raccomanda di assumere Skyclarys senza cibo.

La C_{max} e l' AUC_{0-inf} di omaveloxolone sono risultate simili quando il contenuto della capsula è stato sparso su purea di mele o somministrato come capsula intatta. Il tempo mediano al raggiungimento della C_{max} (t_{max}) di omaveloxolone si è ridotto da circa 10 ore a 6 ore, quando il medicinale è stato sparso su purea di mele (vedere paragrafo 4.2).

La biodisponibilità assoluta o relativa di omaveloxolone non è stata determinata.

Linearità/Non linearità

L'esposizione plasmatica totale (AUC) a omaveloxolone è aumentata in modo dose-dipendente e dose-proporzionale, ma la C_{max} è aumentata in modo meno che proporzionale alla dose in soggetti sani a digiuno.

Distribuzione

Omaveloxolone si lega per il 97% alle proteine nel plasma umano. Omaveloxolone mostra una permeabilità di membrana da bassa a moderata. Il volume di distribuzione apparente medio è circa 7 361 L (105 L/kg).

Biotrasformazione

Dopo una dose orale singola di [^{14}C]-omaveloxolone somministrata a soggetti maschi sani, è stato riscontrato che omaveloxolone viene eliminato per metabolismo attraverso il CYP3A4 in una serie di 30 metaboliti, 7 dei quali sono stati quantificati e identificati. I metaboliti M22 e M17 erano i principali metaboliti nel plasma, che costituivano rispettivamente il 18,6% e il 10,9% della radioattività totale nel plasma. Gli altri metaboliti erano di minore entità e ciascuno costituiva meno del 10% dell'esposizione alla radioattività totale nel plasma. Nessuno dei metaboliti ha un'attività farmacologica significativa.

Eliminazione

Dopo una dose orale singola di omaveloxolone radiomarcato somministrata a soggetti maschi sani, circa il 92,5% della radioattività somministrata è stata recuperata entro un periodo di raccolta di 528 ore: il 92,4% nelle feci e lo 0,1% nelle urine. La maggior parte (90,7%) della dose somministrata è stata recuperata nelle feci entro 96 ore dalla somministrazione.

La clearance plasmatica apparente media di omaveloxolone è 109 L/h e l'emivita terminale plasmatica apparente media è di 58 ore (32-94 ore).

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Effetto di età, sesso e peso corporeo sulla farmacocinetica di omaveloxolone

Analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che non vi è alcun effetto clinicamente significativo di età (16-71 anni) sesso o peso corporeo sulla farmacocinetica di omaveloxolone e che non sono necessari adeguamenti della dose sulla base di tali fattori.

Pazienti con compromissione renale

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha confermato che valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata ≥ 63 mL/min/1,73 m² non hanno avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di omaveloxolone. Non è noto l'effetto della compromissione renale moderata o severa sulla farmacocinetica di omaveloxolone.

Pazienti con compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa (Child-Pugh Classe B e C), la clearance di omaveloxolone è risultata ridotta con conseguente esposizione plasmatica a omaveloxolone più elevata. Nei soggetti con compromissione epatica moderata è stato osservato un aumento fino al 65% dell'AUC e un aumento dell'83% della C_{max}, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Nei soggetti con compromissione epatica severa, l'AUC di omaveloxolone è risultata aumentata del 117% rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Tuttavia, i dati in soggetti con compromissione epatica severa sono limitati. Nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A), non vi sono state variazioni dell'AUC ed è stato osservato solo un aumento del 29% della C_{max}. La dose raccomandata per i pazienti con compromissione epatica è descritta al paragrafo 4.2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Sulla base di un pannello di test di mutagenicità *in vitro* e *in vivo*, omaveloxolone è considerato a basso potenziale genotossico. Omaveloxolone non è risultato cancerogeno in uno studio di cancerogenicità di 6 mesi in topi rasH2 con dosi corrispondenti fino a circa 14,6 e 54,5 volte, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, la dose umana massima raccomandata (*maximum human recommended dose*, MHRD) e l'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti con atassia di Friedreich.

I dati preclinici hanno rivelato tossicità correlate a omaveloxolone. Nei ratti, risultati di danno renale irreversibile (degenerazione/rigenerazione tubulare renale multifocale accompagnata da proteinuria) sono stati osservati a livelli di dose clinicamente rilevanti dopo 28 giorni di esposizione orale giornaliera fino a 6 mesi. Inoltre, osservazioni reversibili di iperplasia del tratto GI (prestomaco, esofago, laringe) sono state osservate nei ratti e nelle scimmie già dopo 28 giorni di somministrazione, fino a rispettivamente 6 o 9 mesi nei ratti e nelle scimmie. In un maschio di ratto nel gruppo trattato con alte dosi a 6 mesi di somministrazione, l'iperplasia epiteliale squamosa è stata associata a carcinoma squamocellulare con coinvolgimento dello stomaco non ghiandolare e ghiandolare.

Fertilità e primo sviluppo embrionale

Omaveloxolone, somministrato a dosi orali di 1, 3 e 10 mg/kg/die a maschi di ratto per 28 giorni prima dell'accoppiamento e per tutto il periodo dell'accoppiamento e a femmine di ratto da 14 giorni prima dell'accoppiamento, per tutto il periodo dell'accoppiamento e fino al 7° giorno di gestazione non ha alterato la fertilità maschile o femminile. Tuttavia, perdita dell'embrione pre- e post-impianto, riassorbimenti e una riduzione del numero di embrioni vitali si sono verificati alla dose corrispondente a circa 6 volte la dose umana massima raccomandata (MHRD) sulla base dell'esposizione sistemica. Non si sono verificati effetti sulla perdita pre- e post-impianto a circa 2 volte la MHRD sulla base dell'esposizione sistemica.

Sviluppo embriofetale

In uno studio di tossicità embriofetale nei ratti, non sono state rilevate tossicità materna o anomalie embriofetali a una dose orale corrispondente a circa 6 volte la MHRD sulla base dell'esposizione sistemica. Tuttavia, a dosi che raggiungevano livelli di esposizione pari a 19 volte la MHRD, perdita post-impianto, riassorbimenti e riduzioni del numero di feti vitali, delle dimensioni della prole e del peso corporeo fetale sono stati osservati nei ratti. Una valutazione embriofetale nei conigli ha dimostrato tossicità materna, associata a parti prematuri e interruzioni della gravidanza, nonché basso peso corporeo fetale, a un livello di dose corrispondente a esposizioni inferiori (0,7 volte) quelle alla MHRD; tuttavia, nello stesso studio, non sono state osservate malformazioni fetali a circa 1,4 volte la MHRD sulla base dell'esposizione sistemica.

Sviluppo prenatale e postnatale

In una valutazione pre e postnatale nei ratti, la somministrazione di omaveloxolone durante il periodo dell'organogenesi e fino all'allattamento, a dosi di 1, 3 e 10 mg/kg/die, è stata associata a un aumento della percentuale della prole con nati morti, riduzione della sopravvivenza della prole di prima generazione e diminuzione del peso corporeo medio della prole. Una riduzione della funzione riproduttiva (diminuzione del numero medio di corpi lutei e siti di impianto) è stata osservata nelle femmine F1 e ritardo nella maturazione sessuale è stato osservato nei maschi F1 a un livello di dose pari a circa 6 volte la MHRD sulla base dell'esposizione sistemica. Non sono state osservate reazioni avverse a una dose pari a circa 2 volte la MHRD sulla base dell'esposizione sistemica. Aumenti dose-dipendenti delle concentrazioni plasmatiche di omaveloxolone sono stati osservati nella prole, a causa dell'escrezione di omaveloxolone nel latte. Gli effetti erano direttamente legati all'esposizione a omaveloxolone.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Involucro della capsula

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Blu brillante FCF (E133)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Titanio biossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità con chiusura in pellicola di polipropilene sigillata a induzione, a prova di bambino.

Confezione da 90 capsule.
Confezione da 270 capsule (3 confezioni da 90).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublin 2
D02 E440, Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Reata Ireland Limited,
77 Sir John Rogersons Quay Block C, Spaces South Docklands
Dublin 2
D02 VK60
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyclarys 50 mg capsule rigide
omaveloxolone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 50 mg di omaveloxolone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublin 2
D02 E440, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1786/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA CONFEZIONE DA 3 FLACONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyclarys 50 mg capsule rigide
omaveloxolone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 50 mg di omaveloxolone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

270 (3 confezioni da 90) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublin 2
D02 E440, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1786/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE PER TUTTE LE CONFEZIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skyclarys 50 mg capsule rigide
omaveloxolone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 50 mg di omaveloxolone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublin 2
D02 E440, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Skyclarys 50 mg capsule rigide omaveloxolone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Skyclarys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Skyclarys
3. Come prendere Skyclarys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Skyclarys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Skyclarys e a cosa serve

Cos'è Skyclarys?

Skyclarys contiene il principio attivo omaveloxolone, che attiva una proteina specifica, Nrf2, nell'organismo.

A cosa serve Skyclarys?

Skyclarys è usato per il trattamento di adulti e adolescenti di almeno 16 anni di età affetti da atassia di Friedreich, un disturbo neurodegenerativo del movimento. L'atassia di Friedreich è una malattia ereditaria rara, che causa un danno progressivo al sistema nervoso e problemi nei movimenti.

Come agisce Skyclarys?

La proteina chiamata Nrf2 nell'organismo ha un ruolo fondamentale nella gestione dello stress ossidativo (una condizione che può danneggiare le cellule dell'organismo) e ha una funzione protettiva contro le malattie neurodegenerative. Nei pazienti con atassia di Friedreich l'attività dell'Nrf2 è ridotta. Skyclarys attiva l'Nrf2 in modo che possa gestire lo stress ossidativo.

In una sperimentazione clinica, i pazienti trattati con Skyclarys hanno registrato un punteggio migliore nei test della funzione neurologica, rispetto ai pazienti trattati con una sostanza inattiva.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Skyclarys

Non prenda Skyclarys se è allergico a omaveloxolone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Skyclarys:

- se ha problemi al fegato, il medico può decidere di modificare la dose o di non iniziare il trattamento con Skyclarys
- informi il medico di tutti i medicinali che sta assumendo prima di iniziare Skyclarys.

Il medico controllerà il funzionamento del fegato e il livello di colesterolo prima dell'inizio del trattamento con Skyclarys. Il medico controllerà inoltre il livello di BNP (peptide natriuretico tipo B, un esame del sangue per problemi al cuore) prima dell'inizio del trattamento con Skyclarys.

Si rivolga al medico mentre sta prendendo Skyclarys

Contatti immediatamente il medico se durante il trattamento con Skyclarys nota un improvviso aumento di peso, gonfiore delle gambe, delle caviglie o dei piedi, o respiro affannoso, che possono essere segni o sintomi di problemi al cuore. Il medico deciderà in merito al trattamento e alla possibilità di continuare Skyclarys.

Durante il trattamento con Skyclarys, il medico controllerà gli esami del sangue. Questi comprenderanno esami del sangue per verificare la funzionalità del fegato durante il trattamento con Skyclarys. Il medico deciderà se interrompere Skyclarys nel caso in cui si sviluppino problemi al fegato. Altri esami del sangue che il medico prescriverà serviranno a controllare i livelli di colesterolo e BNP dopo l'inizio del trattamento con Skyclarys.

Informi il medico se nota un calo del peso con Skyclarys.

Bambini e adolescenti

Non somministrare Skyclarys a bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni perché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti.

Altri medicinali e Skyclarys

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale poiché alcuni medicinali possono influire sull'azione di Skyclarys e anche Skyclarys può influire sull'azione di alcuni medicinali.

Determinati medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Skyclarys, aumentando i livelli di Skyclarys nel sangue. Alcuni di questi medicinali comprendono:

- itraconazolo, fluconazolo o ketoconazolo (medicinali antimicotici, usati per il trattamento di varie infezioni da funghi)
- ciclosporina (un medicinale usato dopo un trapianto d'organo)
- ciprofloxacina o claritromicina (antibiotici usati per le infezioni batteriche)
- fluvoxamina (un antidepressivo noto come inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina [SSRI]).

Se il medico le prescrive uno di questi medicinali, la dose di Skyclarys può essere ridotta per prevenire effetti indesiderati in caso di somministrazione concomitante di entrambi i medicinali.

Determinati medicinali possono ridurre l'efficacia di Skyclarys, diminuendo la quantità di Skyclarys nel sangue. Alcuni di questi medicinali comprendono:

- erba di S. Giovanni (un medicinale usato per la depressione lieve)
- rifampicina (usata per il trattamento della tubercolosi)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone (usati per il trattamento dell'epilessia)
- efavirenz (un medicinale usato per l'HIV)

Skyclarys può ridurre l'efficacia di alcuni medicinali, diminuendo la quantità di questi medicinali nel sangue. Alcuni di questi medicinali comprendono:

- midazolam (usato come sedativo e per trattare l'agitazione grave)
- repaglinide (un medicinale per il controllo del diabete di tipo II)
- rosuvastatina (una statina usata per ridurre i lipidi dannosi)

- contraccettivi ormonali (un tipo di contraccezione che utilizza gli ormoni per prevenire la gravidanza, ad esempio, la pillola, il cerotto o l'anello).

Informi il medico se sta assumendo qualsiasi medicinale, in particolare quelli indicati in precedenza, perché possono influire sull'azione di Skyclarys o di altri medicinali.

Skyclarys con cibo e bevande

Eviti di consumare pompelmo o succo di pompelmo durante il trattamento con Skyclarys.

Gravidanza

Non deve assumere Skyclarys se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Informi immediatamente il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con Skyclarys.

Contracezione

L'uso di Skyclarys può ridurre l'efficacia della contraccezione ormonale. Deve usare un metodo contraccettivo diverso, ad esempio un dispositivo intrauterino non ormonale o contraccettivi di barriera, come i profilattici. Deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con Skyclarys e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Consulti il medico riguardo al metodo contraccettivo più adatto a lei.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Skyclarys. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire stanchezza dopo avere assunto questo medicinale. Se si sente stanco dopo avere preso Skyclarys, eviti di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Skyclarys contiene una quantità trascurabile di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Skyclarys

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di 150 mg (3 capsule) una volta al giorno.

Assunzione di Skyclarys

- Prenda le capsule a stomaco vuoto, almeno un'ora prima dei pasti o due ore dopo.
- Prenda le capsule circa alla stessa ora durante la giornata.
- Ingerisca le capsule intere con un bicchiere d'acqua.
- Se non è in grado di deglutire le capsule intere, le apra e sparga l'intero contenuto su 2 cucchiari di purea di mele. Deve assumere tutta la miscela di purea di mele/di medicinale immediatamente dopo averla preparata. Non conservi la purea di mele/miscela di medicinale per un uso futuro.

Se ha problemi al fegato, il medico può decidere di modificare la dose o di non iniziare il trattamento con Skyclarys.

Alcuni medicinali possono causare effetti indesiderati se vengono assunti in concomitanza con Skyclarys. Se le prescrive uno di questi medicinali durante il trattamento con Skyclarys, il medico può ridurre la dose di Skyclarys per prevenire effetti indesiderati in caso di somministrazione concomitante di entrambi i medicinali.

Se vomita dopo avere preso la dose abituale, **non** prenda capsule sostitutive. Prenda le capsule come al solito il giorno successivo.

Se prende più Skylarys di quanto deve

Se prende più Skylarys di quanto prescritto, si rivolga immediatamente al medico. Porti con sé questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Skylarys

Se salta una dose di Skylarys, prenda la dose successiva come al solito il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Skylarys

Non smetta di prendere questo medicinale, a meno che non glielo abbia indicato il medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati con Skylarys possono essere o possono diventare gravi

Informi immediatamente il medico se si manifesta uno di questi effetti indesiderati: molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- problemi digestivi; può avere sintomi quali
 - nausea
 - diarrea
 - vomito
 - dolore allo stomaco
 - calo del peso

Se manifesta uno di questi effetti indesiderati si rivolga al medico.

Sulla base degli esami del sangue, il medico può rilevare che lei ha:

- enzimi del fegato elevati nel sangue (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)
- aumento del BNP (un marcatore di problemi al cuore) (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10)
- alterazioni del colesterolo e dei trigliceridi nel sangue (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10)

Il medico deciderà in merito al trattamento e alla possibilità di continuare Skylarys.

Altri possibili effetti indesiderati di Skylarys

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- stanchezza
- mal di gola
- mal di schiena
- spasmo muscolare
- influenza
- appetito ridotto

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie
- dolori mestruali nelle donne (crampi mestruali)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Skylarys

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Se la capsula viene aperta e miscelata con purea di mele, deve assumere tutta la miscela di purea di mele/medicinale immediatamente dopo averla preparata. Vedere paragrafo 3, Assunzione di Skylarys.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o presenta segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Skylarys

- Il principio attivo è omaveloxolone.
- Ogni capsula contiene 50 mg di omaveloxolone.
- Gli altri componenti sono:
 - contenuto della capsula:* amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, silice colloidale anidra
 - involucro della capsula:* ipromellosa, titanio biossido (E171), blu brillante FCF (E133), ossido di ferro giallo (E172)
 - inchiostro di stampa:* gommalacca (E904), titanio biossido (E171)

Descrizione dell'aspetto di Skylarys e contenuto della confezione

Skylarys 50 mg capsule rigide sono costituite da un corpo verde chiaro opaco con "RTA 408" stampato in inchiostro bianco e una testa blu con "50" stampato in inchiostro bianco.

Skylarys 50 mg è disponibile in una confezione contenente 90 capsule rigide e in una confezione da 3 flaconi, ciascuno contenente 90 capsule rigide.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublin 2
D02 E440
Irlanda

Produttore

Reata Ireland Limited,
77 Sir John Rogersons Quay Block C, Spaces South Docklands
Dublin 2
D02 VK60
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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 9883

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 AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.