

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Skyclarys 50 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg omaveloxolone.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsula iebsa opaka b'“RTA 408” stampata fuq il-korp aħdar ċar b'linka bajda u “50” stampata fuq l-ghatu blu b'linka bajda. Il-kapsuli (ta' daqs 0) huma twal 21.7 ± 0.3 mm, u d-dijametru ta' barra tal-ghatu huwa ta' 7.64 ± 0.06 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Skyclarys huwa indikat għat-trattament ta' atassja ta' Friedreich f'adulti u f'adolesxenti li għandhom 16-il sena jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'Omaveloxolone għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'Atassja Friedreich.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg omaveloxolone (3 kapsuli iebsin ta' 50 mg kull waħda) darba kuljum.

Il-mediċina li tintilef mar-rimettar m'għandhiex tiġi sostitwita b'doża addizzjonali.

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu l-ghada. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doża li tkun inqabżet.

Modifiki fid-doża għal terapija fl-istess hin

Id-dożaġġi rakkomandati għall-użu fl-istess hin ta' omaveloxolone ma' inibituri jew indutturi qawwija jew moderati taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4 huma deskritti f'Tabella 1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tabella 1: Modifiki rakkomandati fid-dożaġġ ta' omaveloxolone bl-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4

Klassi tal-Mediċina Moghtija fl-Istess Hin	Rakkomandazzjoni dwar id-Dożaġġ
Inibitur qawwi ta' CYP3A4	Huwa rakkomandat li jiġi evitat l-użu fl-istess hin. Jekk l-għoti fl-istess hin ma jistax jiġi evitat: • Naqqas id-dożaġġ ta' Skyclarys għal 50 mg darba kuljum b'monitoraġġ mill-qrib għal reazzjonijiet avversi. • Jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi, l-għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jitwaqqaf.
Inibitur moderat ta' CYP3A4	Huwa rakkomandat li jiġi evitat l-użu fl-istess hin. Jekk l-għoti fl-istess hin ma jistax jiġi evitat: • Naqqas id-dożaġġ ta' Skyclarys għal 100 mg darba kuljum b'monitoraġġ mill-qrib għal reazzjonijiet avversi. • Jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi, kompli naqqas id-dożaġġ ta' Skyclarys għal 50 mg darba kuljum.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fuq il-baži tal-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A).

Id-doża għandha titnaqqas għal 100 mg darba kuljum b'monitoraġġ mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis għal 50 mg darba kuljum jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi.

L-użu tal-prodott mediċinali għandu jiġi evitat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-effett ta' indeboliment moderat u sever tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone ma ġiex studjat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Skyclarys fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom inqas minn 16-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu orali biss.

Omaveloxolone għandu jittiehed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Il-kapsuli ta' Skyclarys għandhom jinbelghu shaħ.

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu kapsuli shah, il-kapsuli ta' Skylarys jistgħu jinfethu, u l-kontenut kollu jitraxxax fuq 2 mgħaref ta' puré tat-tuffieħ. Il-pazjenti għandhom jikkunsmaw it-taħlita tal-medicina/tal-ikel kollha immedjatement fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. M'għandux jinħażen għall-użu fil-futur (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żieda fl-aminotransferases

It-trattament b'omaveloxolone fi provi kliniċi b'pazjenti li kellhom atassja ta' Friedreich kien assoċjat ma' żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u fl-aspartate aminotransferase (AST) (ara sezzjoni 4.8). Żidiet fl-aminotransferase waqt it-trattament ta' $\geq 3 \times$ il-limitu massimu tan-normal (ULN, upper limit of normal) ġew irrappurtati f'29.4% tal-pazjenti, bil-valuri massimi jseħħu fl-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament fil-maġġoranza tal-pazjenti. Iż-żidiet inizjali kienu segwiti minn xejra lejn in-normalizzazzjoni.

L-ALT, l-AST u l-bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda omaveloxolone, kull xahar matul l-ewwel 3 xhur tat-trattament, u minn żmien għal żmien minn hemm 'il quddiem kif indikat klinikament. Jekk L-ALT jew l-AST jiżdiedu għal $> 5 \times$ l-ULN, omaveloxolone għandu jitwaqqaf immedjatement, u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti malajr kemm jista' jkun. Jekk l-anormalitajiet tal-laboratorju jistabbilizzaw jew jgħaddu, omaveloxolone jista' jerga' jinbeda. Jekk l-ALT jew l-AST jiżdiedu għal $> 3 \times$ l-ULN u l-bilirubina tiżdied għal $> 2 \times$ l-ULN, omaveloxolone għandu jitwaqqaf immedjatement u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu ripetuti. L-ittestjar għandu jtkompla kif xieraq. Meta l-anormalitajiet tal-laboratorju jistabbilizzaw jew jgħaddu, Skylarys jista' jerga' jinbeda bi frekwenza xierqa ta' monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied.

Interazzjonijiet tal-medicina

Omaveloxolone huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4 (ara sezzjoni 5.2). L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jista' jżid b'mod sinifikanti l-esponiment sistemiku għal omaveloxolone (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 ikun inevitabbli, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' omaveloxolone b'monitoraġġ (ara sezzjoni 4.2).

L-użu fl-istess hin ta' omaveloxolone ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-esponiment għal omaveloxolone (ara sezzjoni 4.5), li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' omaveloxolone. Pazjenti ttrattati b'omaveloxolone għandhom jiġu mwissija biex jevitaw l-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 waqt li jkunu qed jieħdu omaveloxolone. Fejn possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati prodotti mediċinali alternattivi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Anormalitajiet fir-rigward tal-lipidi

It-trattament b'omaveloxolone ġie assoċjat ma' żidiet fil-kolesterol tal-lipoproteini ta' densità baxxa (LDL, low-density lipoprotein) u tnaqqis fil-kolesterol tal-lipoproteini ta' densità għolja (HDL, high-density lipoprotein). Il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu vvalutati qabel jinbeda omaveloxolone u għandhom jiġu mmonitorjati minn żmien għal żmien matul it-trattament. Anormalitajiet fir-rigward tal-lipidi għandhom jiġu mmanigġjati skont il-linji gwidi kliniċi standard.

Żieda fil-peptide natriuretika tat-tip B (BNP, B-type natriuretic peptide)

It-trattament b'omaveloxolone ġie assoċjat ma' żidiet fil-BNP iżda mingħajr ebda żieda fl-istess hin fil-pressjoni tad-demmi jew avvenimenti assoċjati ta' eċċess ta' fluwidu jew insuffiċjenza kongestiva

tal-qalb. Fi Studju 1, total ta' 13.7% tal-pazjenti ttrattati bi Skyclarys kellhom zieda mil-linja bażi fil-BNP u BNP oghla mill-ULN (100 pg/mL), meta mqabbla ma' 3.8% tal-pazjenti li rċewew placebo. L-inċidenza taż-żieda fil-BNP oghla minn 200 pg/mL kienet ta' 3.9% f'pazjenti ttrattati bi Skyclarys. Mhuwiex ċar jekk iż-żidiet fil-BNP fi Studju 1 humiex relatati ma' Skyclarys jew ma' mard tal-qalb assoċjat mal-atassja ta' Friedreich.

Fi studju b'kompost relatat f'pazjenti diabetiċi b'mard kroniku tal-kliwi (CKD, chronic kidney disease), ġie osservat ammont eċċessiv ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb minhabba eċċess ta' fluwidu fost il-pazjenti b'CKD ta' stadju IV. BNP fil-linja bażi > 200 pg/mL u dħul fl-isptar preċedenti għal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ġew identifikati bħala fatturi ta' riskju għal insuffiċjenza tal-qalb fost il-pazjenti li kellhom CKD ta' stadju IV iżda mhux f'pazjenti li kellhom CKD ta' stadju 3b.

Il-kardjomijopatiya u d-dijabete mellitus huma komuni f'pazjenti b'atassja ta' Friedreich. Il-BNP għandha tiġi mmonitorjata qabel it-trattament u minn żmien għal żmien waqtu. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb assoċjata ma' eċċess ta' fluwidu, bħal żieda f'daqqa fil-piż (≥ 1.4 kg f'ġurnata waħda jew ≥ 2.3 kg f'ġimgħa waħda), edema periferali, u qtugħ ta' nifs. Jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' eċċess ta' fluwidu, il-BNP (jew NT-proBNP) għandha tiġi mmonitorjata u mmaniġġjata skont il-gwida klinika standard. It-trattament bi Skyclarys għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm jiġi mmaniġġjat l-eċċess ta' fluwidu. Jekk l-eċċess ta' fluwidu ma jkunx jista' jiġi mmaniġġjat sew, it-trattament bi Skyclarys għandu jitwaqqaf għal kollox. Skont il-ġudizzju kliniku, huwa rrakkomandat hafna li jsir monitoraġġ aktar frekwenti ta' pazjenti li fi żmien riċenti daħlu l-isptar għal eċċess ta' fluwidu minhabba kardjomijopatiya sottostanti, CKD diabetika ta' stadju IV, jew etjoloġiji oħra.

Tnaqqis fil-piż tal-ġisem

It-trattament bi Skyclarys ġie assoċjat ma' tnaqqis hafif fil-piż tal-ġisem. Wissi lill-pazjenti biex jimmonitorjaw il-piż tagħhom regolarment. Evalwa aktar il-pazjent jekk isehh tnaqqis fil-piż tal-ġisem inspjegabbli jew klinikament sinifikanti.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Skyclarys huwa assoċjat ma' riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu urtikarja u raxx (ara sezzjoni 4.8). Fil-prova double-blind u kkontrollata bil-placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ta' 51 pazjent ittrattati bi Skyclarys 150 mg/jum għal 48 ġimgħa, il-frekwenza ta' avvenimenti ta' sensitività eċċessiva kienet komuni hafna ($\geq 1/10$). L-avvenimenti kollha ma kinux serji, u l-avvenimenti kollha rrapportati fil-partecipanti li rċewew omaveloxolone kienu ta' severità hafifa. Iż-żmien medju sal-bidu għall-grupp ta' omaveloxolone kien ta' 135 jum (minimu: 3 ijiem, massimu: 360 jum, medjan: 95 jum). Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu urtikarja u raxx ġew irrappurtati wkoll fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi oħra. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat każ wiehed serju ta' sensitività eċċessiva għall-medicina, filwaqt li l-avvenimenti kollha rrapportati fi provi kliniċi oħrajn kienu hfief għal moderati fis-severità. Jekk issehħ reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, għandhom jinbdew miżuri xierqa jekk ikunu meħtieġa. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati fuq is-sinjali u s-sintomi ta' sensitività eċċessiva.

Skyclarys fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Omaveloxolone huwa substrat ta' CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jew ta' indutturi ta' CYP3A4 se jaffettwa l-farmakokinetika ta' omaveloxolone.

Effett ta' mediċini ohra fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4

Fi studju kliniku, l-ġhoti ta' Skyclarys flimkien ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, zied l-erja taht il-kurva (AUC_{0-inf}) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) b'madwar 4 darbiet u 3 darbiet, rispettivament. Fi studju kliniku ta' individwi f'saħħithom, l-ġhoti flimkien ma' verapamil (120 mg darba kuljum) zied l-AUC u s- C_{max} b'1.24 darbiet u 1.28 darbiet, rispettivament. Verapamil huwa inibitur moderat magħruf ta' CYP3A4 u inibitur tat-trasportatur P-gp. Jekk l-użu fl-istess ħin ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 ikun inevitabbli, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-dożaġġ ta' Skyclarys b'monitoraġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Xi eżempji ta' inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4 huma clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, ciprofloxacin, cyclosporine, fluconazole, u fluvoxamine.

Peress li l-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit huma inibituri ta' CYP3A4, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jevitaw li joħduhom waqt li jkunu qed jiehdu Skyclarys (ara sezzjoni 4.4).

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4

Fi studju kliniku, l-ġhoti ta' omaveloxolone ma' efavirenz, induttur moderat ta' CYP3A4 naqqas l-erja taht il-kurva (AUC_{0-inf}) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) b'madwar 49% u 38%, rispettivament. Minhabba telf potenzjali tal-effikaċja, il-pazjenti ttrattati bi Skyclarys għandhom jiġu mwissija biex jevitaw l-użu ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 waqt li jkunu qed jiehdu Skyclarys, u fejn possibbli għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi. Xi eżempji ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 huma carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampicin, St. John's wort, u efavirenz.

L-effett ta' omaveloxolone fuq prodotti mediċinali ohra

Dawn li ġejjin ġew evalwati fi studji kliniċi b'omaveloxolone 150 mg f' individwi f'saħħithom:

Substrati ta' CYP3A4

L-AUC ta' midazolam, substrat ta' CYP3A4, tnaqqset b'madwar 45% meta ngħata flimkien ma' omaveloxolone, li jindika li omaveloxolone huwa induttur dġhajef ta' CYP3A4 u jista' jnaqqas l-esponiment għal substrati ta' CYP3A4. L-użu fl-istess ħin ma' Skyclarys jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali. Wissi lill-pazjenti biex jevitaw l-użu fl-istess ħin ma' kontraċettivi ormonali kkombinati (eż., il-pill, il-garża, iċ-ċurkett), impjanti, u pilloli tal-progestin biss (ara sezzjoni 4.6).

Substrati ta' CYP2C8

L-AUC ta' repaglinide, substrat ta' CYP2C8, tnaqqset b'madwar 35% meta ngħata flimkien ma' omaveloxolone, li jindika li omaveloxolone huwa induttur dġhajef ta' CYP2C8 u jista' jnaqqas l-esponiment għal substrati ta' CYP2C8.

Substrati ta' BCRP

L-AUC ta' rosuvastatin, substrat ta' BCRP u OATP1B1, tnaqqset b'madwar 30% meta ngħata flimkien ma' omaveloxolone, li jindika li omaveloxolone huwa induttur dġhajef ta' BCRP u jista' jnaqqas l-esponiment għal substrati ta' BCRP.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' omaveloxolone f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Skyclarys m'għandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. Il-pazjenti għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva qabel ma jibdwew it-trattament bi Skyclarys, waqt it-trattament, u għal 28 jum wara li jitwaqqaf it-trattament.

Skyclarys jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Wissi lill-pazjenti biex jevitaw l-użu fl-istess hin ma' kontraċettivi ormonali kkombinati (eż., il-pill, il-garża, iċ-ċurkett). Agħti parir lin-nisa li jużaw kontraċettivi ormonali biex jużaw metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni (eż., sistema fl-utru mhux ormonali) jew kontraċettiv addizzjonali mhux ormonali (eż., kondoms) waqt l-użu fl-istess hin u għal 28 jum wara li jitwaqqaf Skyclarys.

Treddigh

Fi studju kliniku dwar it-treddigh, omaveloxolone deher li ġie eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u ġiet determinata doża relattiva medja minima (<2%) fit-trabi ta' 0.37% wara doża orali waħda ta' omaveloxolone ta' 150 mg (ara sezzjoni 5.2). Il-konċentrazzjoni ta' omaveloxolone fil-plażma ta' trabi li qegħdin jiġu mreddgħin mhijiex magħrufa.

Ma hemm l-ebda esperjenza klinika fi trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, u riskju ta' omaveloxolone għal trabi li qegħdin jiġu mreddgħin ma jistax jiġi eskluż.

Il-benefiċċji tat-treddigh għall-iżvilupp u s-saħħa għandhom jiġu kkunsidrati flimkien mal-ħtieġa klinika tal-omm għal omaveloxolone u kwalunkwe effett avvers potenzjali fuq it-tarbija mreddgħa kkawżat minn omaveloxolone jew mill-kundizzjoni sottostanti tal-omm.

Omaveloxolone huwa preżenti fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu u rriżulta f'effetti relatati mat-trattament fil-frieh (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' Skyclarys fuq il-fertilità fil-bniedem. *Data* mill-annimali ma tindika l-ebda indeboliment tal-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Omaveloxolone jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm għeja wara l-għoti ta' omaveloxolone (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li jseħħu bl-aktar mod frekwenti osservati bi Skyclarys huma żieda fl-ALT u wġiġh ta' ras (37.3% kull waħda); tnaqqis fil-piż (34.0%); dardir (33.3%); żieda fl-AST u għeja (21.6% kull waħda); dijarea (19.6%); uġiġh orofaringeali (17.6%); rimettar (15.7%), uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, u influwenza (13.7% kull waħda); u tnaqqis fl-aptit (11.8%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-prova double-blind u kkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, f'51 pazjent ittrattati bi Skyclarys 150 mg/jum għal 48 ġimgħa (esponiment medjan ta' 0.92 snin tal-pazjent) huma elenkati f'Tabella 2 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Reazzjonijiet avversi magħżula huma deskritti ulterjorament f'Tabella 2 li ssegwi.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Terminu Preferut	Kategorija tal-Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Komuni ħafna
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Terminu Preferut	Kategorija tal-Frekwenza
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva inklużi urtikarja u raxx ^a	Komuni hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna
	Ipertrigliceridemija	Komuni
	Żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh orofaringeali	Komuni hafna
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Komuni hafna
	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome	Komuni
	Ugħigh addominali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-ALT	Komuni hafna
	Żieda fl-AST	Komuni hafna
	Żieda fil-GGT	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar	Komuni hafna
	Spazmi fil-muskoli	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mestrwazzjoni diffiċli jew li twegġa'	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	Komuni hafna
Investigazzjonijiet	Żieda fil-BNP ^b	Komuni
	Tnaqqis fil-piż ^c	Komuni hafna

^a Ġew irrappurtati każijiet fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi frekwenza mhux magħrufa.

^b Abbażi ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju b'valuri > 200 pg/mL.

^c Abbażi tal-piż kif imkejjel fil-klinika b'≥ 5% telf fil-piż waqt it-trattament.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BNP=peptide natriuretika tat-tip B; GGT=gamma glutamyltransferase.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi gastrointestinali

Fost il-pazjenti ttrattati bi Skylarys fl-istudju double-blind u kkontrollat bil-placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, dardir seħh fi 33.3% tal-pazjenti, dijarea f'19.6% tal-pazjenti, rimettar fi 15.7% tal-pazjenti, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome f'9.8% tal-pazjenti, u wġigh addominali f'7.8% tal-pazjenti. L-avvenimenti kollha ġew evalwati bhala ta' severità hafifa jew moderata, u 75.8% tal-avvenimenti seħhew fl-ewwel 12-il ġimgħa tat-terapija.

Żidiet fl-aminotransferase

Fost il-pazjenti ttrattati bi Skylarys fl-istudju double-blind u kkontrollat bil-placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ir-reazzjonijiet avversi ta' żidiet fl-aminotransferases kienu jinkludu: Żieda fl-ALT f'37.3% tal-pazjenti, żieda fl-AST f'21.6% tal-pazjenti, u żieda fil-gamma glutamyltransferase (GGT) f'5.9% tal-pazjenti. Interruzzjonijiet tat-trattament minhabba żidiet fl-aminotransferases seħhew fi 11.8% tal-pazjenti kollha ttrattati bi Skylarys. Pazjent wiehed (2%) twaqqaf minhabba żieda fl-aminotransferases skont il-protokoll.

Fil-pazjenti ttrattati bi Skylarys, l-inċidenza ta' żidiet fl-ALT jew fl-AST waqt it-trattament ta' $\geq 3 \times 1\text{-ULN}$ kienet ta' 29.4%, bi 15.7% jesperjenzaw żidiet ta' $\geq 5 \times 1\text{-ULN}$. Żidiet ta' $\geq 3 \times 1\text{-ULN}$

kienu ġeneralment temporanji u reversibbli, bi 80% ta' dawn il-pazjenti jesperjenzaw il-livelli massimi fl-ewwel 12-il ġimgħa tat-trattament. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma kellu livelli ta' ALT jew $AST \geq 3 \times \text{I-ULN}$ fiż-żjara tat-twaqqif. Il-valuri medji ġeneralment naqsu lejn il-linja bażi bit-tkomplija tat-trattament jew wara l-interruzzjoni tat-terapija. L-ebda pazjent ma kellu żieda fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' $> 1.5 \times \text{I-ULN}$.

Żieda fil-BNP

Fl-istudju double-blind u kkontrollat bil-plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġew osservati żidiet fl-evalwazzjonijiet fil-laboratorju tal-BNP f'pazjenti ttrattati bi Skylarys. Il-valuri medji tal-BNP kienu għoljin f'Ġimgħa 4, u baqgħu għoljin sa Ġimgħa 48, biż-żidiet massimi medji jaslu f'Ġimgħa 24. Il-valuri medji tal-BNP baqgħu taħt l-ULN ($< 100 \text{ pg/mL}$). Total ta' 13.7% tal-pazjenti ttrattati bi Skylarys kellhom żieda mil-linja bażi fil-BNP u BNP oghla mill-ULN (100 pg/mL), meta mqabbla ma' 3.8% tal-pazjenti li rċevew plaċebo; 3.9% tal-pazjenti kellhom valuri ta' BNP li qabżu l-200 pg/mL meta kienu fuq it-trattament. Ma kien hemm l-ebda twaqqif minhabba żieda fil-BNP.

Anormalitajiet fir-rigward tal-lipidi

Fost il-pazjenti ttrattati bi Skylarys fl-istudju double-blind u kkontrollat bil-plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ipertrigliceridemija ġiet irrappurtata fi 3.9% tal-pazjenti, żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa ħafna ġiet irrappurtata fi 3.9% tal-pazjenti, u iperkoesterolemija ġiet irrappurtata fi 2.0% tal-pazjenti. F'Ġimgħa 48 fil-grupp ta' trattament ta' Skylarys, il-medja tal-LDL żdiedet b'madwar 25 mg/dL u l-medja tal-HDL naqset b'madwar 5 mg/dL . Wara t-twaqqif ta' Skylarys, il-livelli medji ta' LDL u HDL reġgħu lura għal-linja bażi.

Tnaqqis fil-piż

Fl-istudju double-blind u kkontrollat bil-plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ġie rrappurtat tnaqqis fil-piż għal 2.0% tal-pazjenti ttrattati bi Skylarys u għal 1.9% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. L-ebda reazzjoni avversa serja jew twaqqif minhabba tnaqqis fl-aptit jew tnaqqis fil-piż ma ġew irrappurtati fiż-żewġ gruppi ta' trattament.

Tnaqqis fil-piż tal-ġisem ġie osservat wara Ġimgħa 24. It-tnaqqis medju fil-piż meta mqabbel mal-linja bażi kien ta' 1.35 kg (SD 3.585 kg) fil-grupp ta' Skylarys u ż-żieda medja fil-piż meta mqabbel mal-linja bażi kienet ta' 1.17 kg (SD 4.108 kg) fil-grupp tal-plaċebo wara 48 ġimgħa ta' trattament. Fost il-pazjenti kollha b'BMI fil-linja bażi ta' $< 25 \text{ kg/m}^2$ fiż-żewġ gruppi ta' trattament (Skylarys, $n=37$; plaċebo, $n=37$), ġie osservat telf fil-piż ta' mill-inqas 5% mil-linja bażi fi 32.4% tal-pazjenti ttrattati bi Skylarys imqabbla ma' 2.7% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-evalwazzjoni ta' Skylarys fi provi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u kkontrollati bil-plaċebo, il-profil tas-sigurtà ta' Skylarys f'pazjenti pedjatriċi ta' minn 16 sa inqas minn 18-il sena ($n=24$) kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà f'pazjenti adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal Skylarys. Għall-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva, immonitorjahom mill-qrib u pprovdi t-trattament ta' appoġġ xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX25

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu preċiż li permezz tiegħu omaveloxolone jeżerċita l-effett terapewtiku tiegħu f'pazjenti b'atassja ta' Friedreich mhuwiex magħruf. Omaveloxolone ntweri li jattiva l-mogħdija tal-fattur Nukleari simili għal (derivat mill-eritroid 2) 2 (Nrf2) *in vitro* u *in vivo* fl-animali u l-bnedmin. Il-mogħdija Nrf2 hija involuta fir-rispons ċellulari għall-istress ossidattiv. Hemm evidenza sostanzjali li l-livelli u l-attività ta' Nrf2 huma soppressi f'ċelluli minn pazjenti b'atassja ta' Friedreich.

Effetti farmakodinamiċi

Omaveloxolone jehel mal-proteina 1 assoċjata mal-ECH simili għal Kelch (Keap1), proteina li tirregola l-attività ta' Nrf2. It-twaħħil ma' Keap1 jippermetti t-traslokazzjoni nukleari ta' Nrf2 u t-traskrizzjoni tal-ġeni fil-mira tagħha. Fil-fibroblasts iżolati minn pazjenti b'atassja ta' Friedreich, intweri li omaveloxolone jreġġa' lura l-livelli tal-proteina Nrf2 u jżid l-attività ta' Nrf2. Omaveloxolone ntweri wkoll li jirkupra disfunzjoni mitokondrijali u jreġġa' lura l-bilanċ redox f'dawn iċ-ċelluli, kif ukoll f'newroni minn mudelli tal-ġrieden tal-atassja ta' Friedreich. Għet osservata evidenza ta' attività farmakodinamika f'pazjenti ttrattati b'omaveloxolone, b'bidliet dipendenti fuq id-doża fil-prodotti tal-ġeni fil-mira tal-Nrf2, fil-ferritin fis-serum u fil-GGT, fil-medda kollha tad-doża minn 20 mg sa 300 mg. Il-pazjenti li rċewu omaveloxolone 160 mg ġeneralment urew l-akbar żieda mil-linja bażi għal dawn il-markaturi tas-serum.

Effett ta' omaveloxolone fuq l-intervall QT

Fi studju QTc li jinkludi 3 trattamenti differenti, ikkontrollat bil-plaċebo u b'mod attiv, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali li sar f'individwi f'saħħithom, omaveloxolone u l-metaboliti magħguri tiegħu (M17 u M22) waħidhom jew flimkien ma kkawżawx titwil klinikament sinifikanti tal-QTc peress li l-limitu massimu tal-istima tas-CI ta' 90% b'żewġ naħat kien taħt il-limitu regolatorju ta' tħassib ta' 10 msec. Is- C_{max} medju ta' omaveloxolone ta' 319.4 ng/mL fl-istudju kien 4.5 darbiet is- C_{max} medju fi stat fiss previst (71.5 ng/mL) f'pazjenti FA u jkopri l-agħar xenarju possibbli tal-esponiment kliniku ta' żieda ta' 4.5 darbiet aktar fis- C_{max} jekk omaveloxolone jingħata mal-ikel.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Skyclarys ġew evalwati bħala trattament għall-atassja ta' Friedreich f'żewġ partijiet ta' studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (Studju 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) u f'estensjoni open-label li għadha għaddejja għal Studju 1.

Studju 1 Parti 2

Studju 1 Parti 2 kien studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u multiċentriku biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Skyclarys f'pazjenti b'atassja ta' Friedreich għal 48 ġimgħa ta' trattament. Total ta' 103 pazjenti inkluzi 24 adolexxent ntgħażlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu jew Skyclarys 150 mg/jum (N=51) jew plaċebo (N=52). Il-pazjenti kienu esklużi minn Studju 1 jekk kellhom livelli ta' BNP > 200 pg/mL qabel ma daħlu fl-istudju, jew storja ta' mard klinikament sinifikanti fix-xellug tal-qalb u/jew mard kardjaku klinikament sinifikanti, bl-eċċezzjoni ta' kardjomijopatija hafifa sa moderata assoċjata mal-atassja ta' Friedreich. Barra minn hekk, il-pazjenti kienu esklużi minn Studju 1 jekk kellhom storja ta' mard tal-fwied klinikament sinifikanti (eż., fibrozi, ċirrozi, epatite) jew devjazzjonijiet klinikament rilevanti fit-testijiet tal-laboratorju waqt l-iskrinjar inkluz ALT u/jew AST > 1.5 darbiet l-ULN, bilirubina > 1.2 darbiet l-ULN, alkaline phosphatase > darbtejn l-ULN, jew albumina < limitu minimu tan-normal (LLN, lower

limit of normal). L-ghażla każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-pes cavus. Il-popolazzjoni tal-pes cavus kienet iddefinita bħala li kellha telf ta' appoġġ laterali u kienet iddeterminata fuq jekk id-dawl minn torċ setax jidher taħt il-qaws ta' sieq il-pazjent meta jkun hafl u qed jerfa' l-piż. Il-punt ahħari primarju tal-effikaċja kien bidla fil-punteġġ modifikat tal-Iskala tal-Klassifikazzjoni tal-Atassja ta' Friedreich (mFARS, modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) meta mqabbel mal-plaċebo f'Ġimġha 48 għall-pazjenti mingħajr pes cavus (jiġifieri, is-sett ta' analiżi shiħ [FAS, full analysis set]; n=82). L-mFARS huwa għodda ta' evalwazzjoni klinika għall-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-pazjent, li tikkonsisti f'4 dominji għall-evalwazzjoni tal-funzjoni bulbari, il-koordinazzjoni tad-dirġajn, il-koordinazzjoni tar-riġlejn, u l-istabbiltà meta wieħed ikun bilwieqfa. L-mFARS għandu punteġġ massimu ta' 99, b'punteġġ aktar baxx fuq l-mFARS ifisser li hemm inqas indeboliment fiżiku. Fl-FAS, 53.7% kienu rġiel. L-età medja kienet ta' 23.9 snin fid-dhul fl-istudju, u l-età medja tal-bidu tal-atassja ta' Friedreich kienet ta' 15.5 snin. Il-punteġġi tal-mFARS u tal-Atassja ta' Friedrich – Attivitajiet tal-Hajja ta' Kuljum (FA-ADL, Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living) fil-linja bażi kienu ta' 39.83 u 10.29 punti, rispettivament. It-tul tar-ripetizzjoni tal-GAA1 medja kien 714.8. Meta dahlu fl-istudju, 92.7% tal-pazjenti kienu ambulatorji, 37.8% kellhom storja medika ta' kardjomijopatiġja, u 2.4% kellhom storja medika ta' dijabete mellitus.

It-trattament bi Skyclarys tejjeb b'mod sinifikanti l-punteġġi tal-mFARS, b'differenza medja tal-inqas kwadri ta' -2.41 (żball standard ta' 0.955) meta mqabbla mal-plaċebo (p=0.0138) (Tabella 3). Il-komponenti kollha tal-evalwazzjoni tal-mFARS, inkluża l-hila li wieħed jibla' (bulbari), il-koordinazzjoni tad-dirġajn, il-koordinazzjoni tar-riġlejn, u l-istabbiltà meta wieħed ikun bilwieqfa, iffavorixxew lil Skyclarys fuq il-plaċebo.

Tabella 3 Studju 1 Parti 2: Riżultati tal-mFARS (FAS)

	Skyclarys (N=40)	Plaċebo (N=42)
mFARS totali		
Linja bażi		
N	40	42
Medja (SD)	40.95 (10.394)	38.78 (11.025)
Ġimġha 48		
N	34	41
Medja (SD)	39.17 (10.019)	39.54 (11.568)
Bidla mil-linja bażi f'Ġimġha 48		
Medja LS (SE)	-1.56 (0.689)	0.85 (0.640)
Differenza fil-Medja LS (SE)	-2.41 (0.955)	-
valur p vs plaċebo	0.0138	

Taqsiriet: FAS=Full Analysis Set (Sett ta' Analizi Shiħ); LS=least squares (l-inqas kwadri); mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale (skala ta' klassifikazzjoni modifikata tal-atassja ta' Friedreich).

Nota: il-punteġġi tal-mFARS jistgħu jvarjaw minn 0 sa 99 punt. F'kull taqsima tal-mFARS, il-punteġġ minimu huwa 0. Il-punteġġ massimu għal kull taqsima huwa kif ġej: 11-il punt għall-Funzjoni Bulbari, 36 punt għall-Koordinazzjoni tad-Dirġajn, 16-il punt għall-Koordinazzjoni tar-Riġlejn, u 36 punt għall-Istabbiltà Meta Bilwieqfa.

Fil-Popolazzjoni Kollha tal-Għażla Każwali (N=103), li kienet tinkludi l-pazjenti kollha irrispettivament mill-istatus tal-pes cavus, Skyclarys tejjeb il-punteġġi tal-mFARS meta mqabbel mal-plaċebo, b'differenza fil-medja tal-inqas kwadri ta' -1.94 (żball standard ta' 0.894) (p nominali=0.0331).

F'analizijiet esploratorji tas-sottogruppi, l-istimi tal-punti għal bidliet fl-mFARS b'mod konsistenti iffavorixxew lil Skyclarys meta mqabbla mal-plaċebo fis-sottogruppi kollha abbażi tal-età fil-linja bażi, l-istatus ambulatorju, u t-tul tar-repetizzjoni tal-GAA1 (Tabella 4).

Tabella 4 Studju 1 Parti 2: Bidla fl-mFARS f'Gimgha 48 fis-sottogruppi (FAS)

Sottogrupp	Differenza fil-Medja tal-Inqas Kwadri ^a (CI ta' 95%)	Valur p
Età		
< 18-il sena (n=20)	-4.21 (-8.48, 0.06)	0.0532
≥ 18-il sena (n=62)	-1.59 (-3.77, 0.58)	0.1486
Tul tar-repetizzjoni tal-GAA1, ≥ 675		
Iva (n=39)	-4.27 (-6.96, -1.58)	0.0024
Le (n=28)	-1.95 (-5.20, 1.29)	0.2325
Status ambulatorju		
Mhux ambulatorji (n=6)	-4.57 (-11.41, 2.27)	0.1864
Ambulatorji (n=76)	-2.20 (-4.22, -0.18)	0.0336

Taqsiriet: CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); FAS=Full Analysis Set (Sett ta' Analizi Shih); tul tar-repetizzjoni tal-GAA1=tul tar-repetizzjonijiet tat-trinukleotidi fl-allel GAA1 magħmul minn 1 guanine u 2 adenini; mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale (skala ta' klassifikazzjoni modifikata tal-atassja ta' Friedreich).

^a Id-differenza fil-medja tal-inqas kwadri hija Skyclarys - placebo.

Għalkemm Studju 1 ma kellux il-possibbiltà li jsib differenza fil-punti aħħarin sekondarji ewlenin, il-punteggi tal-Impressjoni Globali tal-Pazjent tal-Bidla (PGIC, Patient Global Impression of Change) u tal-Impressjoni Globali Klinika tal-Bidla (CGIC, Clinical Global Impression of Change) f'Gimgha 48 tjiebu numerikament f'pazjenti ttrattati bi Skyclarys meta mqabbla mal-placebo fil-popolazzjoni tal-analizi primarja (differenza fil-medja tal-inqas kwadri [LS] f'PGIC = -0.43, differenza medja tal-LS f'CGIC = -0.13). Barra minn hekk, it-trattament ta' pazjenti bi Skyclarys irrizulta f'punteggi FA-ADL numerikament aħjar meta mqabbla mal-placebo, b'differenza fil-medja tal-LS ta' -1.30 punti (żball standard=0.629).

F'analizi post hoc bi tqabbil tal-propensità tat-trattament fit-tul open-label bi Skyclarys, pazjenti ttrattati bi Skyclarys kellhom puntegi tal-mFARS aktar baxxi fi 3 snin, meta mqabbla ma' grupp bi storja naturali li kienet taqbel. Din l-analizi esploratorja għandha tiġi interpretata b'kawtela minhabba l-limitazzjonijiet tad-data miġbura barra minn studju kkontrollat, li tista' tkun tħawdet.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Skyclarys f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-età ta' sentejn sa inqas minn 16-il sena fit-trattament tal-atassja ta' Friedreich (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Omaveloxolone ġie assorbit wara l-ġhoti orali f'individwi f'saħħithom li kienu qed isumu bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma tipikament jiġu osservati minn 7 sa 14-il siegħa wara d-doża. Il-pazjenti b'atassja ta' Friedreich urew assorbiment ta' omaveloxolone 2.3 darbiet aktar malajr minn individwi f'saħħithom li kienu qed isumu.

L-ġhoti ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham irrizulta f'żieda żgħira (1.15 darbiet) fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin mill-hin 0 estrapolat sal-infinità (AUC_{0-inf}) iżda kkawża żieda ta' 4.5 darbiet fis- C_{max} meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm. Huwa rrakkomandat li Skyclarys jittiehed mingħajr ikel.

Is- C_{max} u l- AUC_{0-inf} tal-omaveloxolone kienu simili meta l-kontenut tal-kapsuli nxtered fuq il-purè tat-tuffieħ jew meta ngħata bhala kapsuli intatti. Il-hin medjan biex tintlaħaq is- C_{max} (t_{max}) ta'

omaveloxolone tqassar minn madwar 10 sigħat għal 6 sigħat meta nxtered fuq il-purè tat-tuffieħ (ara sezzjoni 4.2).

Il-bijodisponibilità assoluta jew relattiva ta' omaveloxolone ma gietx stabbilita.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment totali ta' omaveloxolone fil-plażma (AUC) żdied b'mod dipendenti fuq id-doża u proporzjonat mad-doża, iżda $s-C_{max}$ żdied b'mod inqas milli proporzjonat mad-doża f'individwi f'saħħithom li kienu qed isumu.

Distribuzzjoni

97% tal-omaveloxolone jehel mal-proteini fil-plażma umana. Omaveloxolone juri permeabbiltà mill-membrana minn baxxa sa moderata. Il-volum ta' distribuzzjoni medju apparenti huwa ta' madwar 7 361 L (105 L/kg).

Distribuzzjoni fil-ħalib tas-sider

Id-distribuzzjoni ta' omaveloxolone fil-ħalib tas-sider tal-bniedem giet studjata fi grupp ta' 12-il mara f'saħħithom li qegħdin ireddegħu wara għoti orali ta' doża waħda ta' 150 mg. Ir-riżultati jindikaw li trabi li qegħdin jiġu mreddgħa jistgħu jkunu esposti għal frazzjoni żgħira tad-doża tal-adulti, b'doża medja ġeometrika tat-trabi ta' kuljum ta' 0.0076 mg/kg/jum, li jirriżulta f'doża medja ġeometrika tat-trabi relattiva ta' 0.37%.

It-treddiġh ma biddilx il-profil farmakokinetiku ta' omaveloxolone f'nisa li qegħdin ireddegħu. L-irbit ta' omaveloxolone mal-proteina fil-plażma f'din il-popolazzjoni kien 98.4%.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali waħda ta' [^{14}C]-omaveloxolone mogħtija lil individwi rġiel f'saħħithom, omaveloxolone nstab li ġie eliminat bil-metaboliżmu permezz ta' CYP3A4 għal serje ta' 30 metaboliti, li minnhom ġew ikkwantifikati u identifikati 7 metaboliti. Il-metaboliti M22 u M17 kienu metaboliti maġġuri fil-plażma li ammontaw għal 18.6% u 10.9% tar-radjuattività totali fil-plażma, rispettivament. Il-metaboliti l-oħra kienu minuri, b'kull wieħed jammonta għal inqas minn 10% tal-esponiment totali għar-radjuattività fil-plażma. L-ebda wieħed mill-metaboliti ma għandu attività farmakoloġika sinifikanti.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' omaveloxolone radjutikkettat mogħtija lil individwi rġiel f'saħħithom, madwar 92.5% tar-radjuattività ddożata giet irkuprata fi żmien perjodu ta' ġbir ta' 528 siegħa: 92.4% permezz tal-ippurgar u 0.1% permezz tal-awrina. Il-maġġoranza (90.7%) tad-doża mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar fi żmien 96 siegħa wara l-għoti.

It-tneħħija medja apparenti ta' omaveloxolone fil-plażma hija ta' 109 L/siegħa u l-half-life medja apparenti tat-terminal fil-plażma hija ta' 58 siegħa (32-94 siegħa).

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

L-effetti tal-età, is-sess, u l-piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone

L-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jindikaw li ma hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-età (16-71 sena), tas-sess, jew tal-piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bbażat fuq dawn il-fatturi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni kkonfermat li l-valuri stmati tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari ta' $\geq 63 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ma kellhomx effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone. L-effett ta' indeboliment moderat jew sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' omaveloxolone mhuwiex magħruf.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

F'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi B u C), it-tnehhija ta' omaveloxolone tnaqqset, u dan irriżulta f'esponiment oghla għal omaveloxolone fil-plażma. Individwi b'indeboliment moderat tal-fwied urew żieda ta' sa 65% fl-AUC u żieda ta' 83% fis- $C_{\max}$ meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. F'individwi b'indeboliment sever tal-fwied, l-AUC għal omaveloxolone żdiedet b'117% meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Madankollu, id-data f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied hija limitata. F'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A), ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC u kien hemm biss żieda ta' 29% fis- $C_{\max}$. Id-dożagġ rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huwa deskritt f'sezzjoni 4.2.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, u riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku minn doži ripetuti

Fil-firien, l-ġhoti ta' omaveloxolone kien assoċjat ma' ħsara irriversibbli fil-kliewi (deġenerazzjoni/rigenerazzjoni tubulari multifokali tal-kliewi akkumpanjati minn ammont eċċessiv ta' proteini fl-awrina) f'livelli tad-doża klinikament rilevanti fil-firien wara 28 jum ta' esponiment orali ta' kuljum sa 6 xhur. Barra minn hekk, kienet diġà giet osservata iperplażja reversibbli tal-passaġġ GI (il-parti ta' quddiem tal-istonku, l-esofagu, il-laringi) fil-firien u fix-xadini wara 28 jum ta' dożaġġ, sa 6 jew 9 xhur fil-firien u fix-xadini, rispettivament. F'far raġel wiehed mill-grupp ta' doża għolja, wara 6 xhur ta' dożaġġ, l-iperplażja epiteljali skwamuża kienet assoċjata ma' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi li tinvolvi l-istonku mhux glandulari u glandulari.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Abbażi ta' panel ta' testijiet tal-mutaġenicità *in vitro* u *in vivo*, omaveloxolone huwa kkunsidrat li għandu potenzjal baxx ta' effett tossiku fuq il-ġeni.

Karċinoġenicità

Omaveloxolone ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur dwar il-karċinoġenicità fi ġrieden irġiel u nisa transġeniċi rasH2 b'doži ta' 14.6 u 54.5 darbiet l-esponiment sistemiku bbażat fuq l-AUC fi bnedmin li jirċievu d-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MHRD, maximum human recommended dose). Studju dwar il-karċinoġenicità fit-tul ta' omaveloxolone fuq medda ta' 85 u 87 ġimgħa f'firien nisa u rġiel żvela sejbiet neoplastiċi fil-fwied (passaġġi tal-bili: kolangjoma u kolangjokarċinoma), fil-glandola mammarja (adenokarċinoma u sarkoma), fit-testikoli (adenoma taċ-ċelluli Leydig), u fir-rektum (papillomi taċ-ċelluli skwamużi) f'livelli tad-doża ta' $\geq 1 \text{ mg/kg}$ li jikkorrispondu għal livell ta' esponiment ta' inqas minn darba aktar l-esponiment kliniku fil-plażma bl-MHRD. Ir-rilevanza fil-bniedem bħalissa mhix magħrufa.

Fertilità u żvilupp embrijoniku bikri

Omaveloxolone, mogħti f'doži orali ta' 1, 3, u 10 mg/kg/jum lil firien irġiel għal 28 jum qabel it-tgħammir u matul il-perjodu tat-tgħammir u lil firien nisa minn 14-il jum qabel it-tgħammir, matul it-tgħammir, u sa jum 7 tat-tqala, ma bidilx il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Madankollu, seħhew telf

tal-embrijuni qabel u wara l-impjantazzjoni, assorbimenti mill-ġdid, u tnaqqis fin-numru ta' embrijuni vijabbli bid-doża li tikkorrispondi għal madwar 6 darbiet id-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MHRD) abbażi tal-esponiment sistemiku. Ma sehh l-ebda effett fuq it-telf ta' qabel u wara l-impjantazzjoni f'madwar darbtejn l-MHRD abbażi tal-esponiment sistemiku.

Żvilupp embriju-fetali

Fi studju dwar it-tossicità embriju-fetali fil-firien, ma ġiet osservata l-ebda tossicità materna jew anormalità embriju-fetali fil-firien b'doża orali li tikkorrispondi għal madwar 6 darbiet l-MHRD abbażi tal-esponiment sistemiku. Madankollu, f'doži li jilhqqu livelli ta' esponiment 19-il darba l-MHRD, ġew osservati telf wara l-impjantazzjoni, assorbimenti mill-ġdid kif ukoll tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli, fid-daqs tal-boton, u fil-piż tal-ġisem tal-feti fil-firien. Valutazzjoni embriju-fetali fil-fniek uriet tossicità fl-omm li kienet assoċjata ma' hlas bikri u interruzzjonijiet tat-tqala kif ukoll piżijiet baxxi tal-ġisem tal-fetu f'livell ta' doża li jikkorrispondi għal esponimenti aktar baxxi (0.7 darbiet) minn daww l-MHRD; madankollu, fl-istess studju, ma ġiet osservata l-ebda malformazzjoni tal-fetu f'madwar 1.4 darbiet l-MHRD abbażi tal-esponiment sistemiku.

Żvilupp ta' qabel u wara t-twelid

F'evalwazzjoni ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, l-ġhoti ta' omaveloxolone matul il-perjodu ta' organoġenesi permezz tat-treddigh f'doži ta' 1, 3, u 10 mg/kg/jum kien assoċjat ma' żieda fil-perċentwal tal-boton imwieled mejjet, tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ tal-ewwel ġenerazzjoni, u tnaqqis fil-piż medju tal-ġisem tal-frieħ. Ġie osservat tnaqqis fil-funzjoni riproduttiva (tnaqqis fin-numru medju ta' corpora lutea u fis-siti tal-impjantazzjoni) fin-nisa F1 u ġiet osservata maturazzjoni sesswali ttardjata fl-irġiel F1 f'livell ta' doża ta' madwar 6 darbiet l-MHRD abbażi tal-esponiment sistemiku. Ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni avversa b'doża ta' madwar darbtejn l-MHRD abbażi tal-esponiment sistemiku. Ġew osservati żidiet dipendenti fuq id-doża fil-konċentrazzjonijiet ta' omaveloxolone fil-plażma fil-frieħ, minhabba l-eskrezzjoni ta' omaveloxolone fil-halib. L-effetti kienu marbuta direttament mal-esponiment għal omaveloxolone.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Lamtu tal-qamħirrum preġelatinizzat
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)
Ferric oxide isfar (E172)

Linka tal-istampar

Shellac (E904)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja b'għatu tal-polypropylene ssiġillat bl-induzzjoni tal-fojl, li diffiċli jinfetħ mit-tfal.

Daqs tal-pakkett ta' 90 kapsula.

Daqs tal-pakkett ta' 270 (3 pakketti ta' 90) kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Frar, 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tigi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PREŻENTAZZJONI SINGOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Skyclarys 50 mg kapsuli iebsin
omaveloxolone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg omaveloxolone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/23/1786/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT TA' 3 FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Skyclarys 50 mg kapsuli iebsin
omaveloxolone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg omaveloxolone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

270 (3 pakketti ta' 90) kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/23/1786/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FLIXKUN GHALL-PREŻENTAZZJONIJIET KOLLHA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Skyclarys 50 mg kapsuli iebsin
omaveloxolone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg omaveloxolone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Skyclarys 50 mg kapsuli ibsin omaveloxolone

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Skyclarys u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Skyclarys
3. Kif għandek tiehu Skyclarys
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Skyclarys
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Skyclarys u għalxiex jintuża

X'inhu Skyclarys?

Skyclarys fih is-sustanza attiva omaveloxolone, li tattivha proteina speċifika, Nrf2, f'għismek.

Għal xiex jintuża Skyclarys?

Skyclarys jintuża għat-trattament ta' adulti u adolexxenti li għandhom mill-inqas 16-il sena b'atassja ta' Friedreich, disturb tal-moviment newrodeġenerattiv. L-atassja ta' Friedreich hija marda rari li tintiret u li tikkawża ħsara progressiva lis-sistema nervuża tiegħek u problemi bil-moviment.

Kif jaħdem Skyclarys?

Il-proteina msejja Nrf2 f'għismek għandha rwol ewlieni fl-immaniġġjar tal-istress ossidattiv (kundizzjoni li tista' tagħmel ħsara liċ-ċelluli f'għismek) u għandha rwol protettiv kontra l-mard newrodeġenerattiv. F'pazjenti b'atassja ta' Friedreich, l-attività ta' Nrf2 tonqos. Skyclarys jattivha l-Nrf2 sabiex din tkun tista' timmaniġġja l-istress ossidattiv.

Fi prova klinika l-pazjenti ttrattati bi Skyclarys kellhom punteġġ aħjar fit-testijiet tal-funzjoni newroloġika minn pazjenti li ġew ittrattati b'sustanza inattiva.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Skyclarys

Tihux Skyclarys jekk inti allergiku għal omaveloxolone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Skylarys:

- Jekk għandek problemi tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża jew li ma jibdiex it-trattament bi Skylarys.
- Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini kollha li qed tieħu qabel ma tibda Skylarys.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek u se jiċċekkja jekk il-livell tal-kolesterol qabel tibda tieħu Skylarys. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk ukoll il-livell tal-BNP (il-peptide natriuretiku tat-tip B, test tad-demm għal problemi tal-qalb) qabel tibda tieħu Skylarys.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Skylarys

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok zieda f'daqqa fil-piż, nefha fir-riglejn, fl-għekiesi, jew fis-saqajn, jew qtugħ ta' nifs, li jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi tal-qalb waqt li tkun qed tieħu Skylarys. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar it-trattament u jekk Skylarys għandux jittkompla.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika jew reazzjoni bħal allergija li tista' tinkludi raxx bil-ħakk jew raxx tal-ġilda).

It-tabib tiegħek se jkun qed jiċċekkja jekk it-testijiet tad-demm waqt li tkun qed tieħu Skylarys. Dan se jinkludi testijiet tad-demm tal-fwied biex jara kif qed jaħdem il-fwied tiegħek waqt li tkun qed tieħu Skylarys. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandux iwaqqaf Skylarys jekk jiżviluppaw problemi tal-fwied. Testijiet oħra tad-demm li t-tabib tiegħek se jagħmilhom huma biex jiċċekkja jekk il-kolesterol u l-BNP wara li tibda Skylarys.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiflel il-piż waqt li tkun qed tieħu Skylarys.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Skylarys lil tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena minħabba li għadu ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Mediċini oħra u Skylarys

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċinjoħra. Dan għaliex xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Skylarys. Barra minn hekk, Skylarys jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini.

Ċerti mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Skylarys billi jżidu l-livelli ta' Skylarys fid-demm. Uħud minn dawn il-mediċini jinkludu:

- itraconazole, fluconazole, jew ketoconazole (mediċini antifungali użati biex jittrattaw għadd ta' infezzjonijiet ikkawżati minn fungus)
- cyclosporine (mediċina li tintuża wara t-trapjant ta' organu)
- ciprofloxacin jew clarithromycin (antibijotiċi użati għal infezzjonijiet batteriċi)
- fluvoxamine (antidipressant magħruf bħala inibitur selettiv tal-assorbiment mill-ġdid tas-serotonin [SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor])

Jekk it-tabib tiegħek jordnalek xi waħda minn dawn il-mediċini, id-doża tiegħek ta' Skylarys tista' titnaqqas biex jiġi evitati effetti sekondarji meta tieħu ż-żewġ mediċini fl-istess ħin.

Ċerti mediċini jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb Skylarys billi jnaqqsu l-ammont ta' Skylarys fid-demm. Uħud minn dawn il-mediċini jinkludu:

- St. John's wort (rimedju erbali użat għall-kura ta' dipressjoni ħafifa)
- rifampicin (użat għat-trattament tat-tuberkulożi)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone (użati għat-trattament tal-epilessija)
- efavirenz (mediċina użata għall-HIV)

Skyclarys jista' jnaqqas kemm jahdmu tajjeb xi mediċini oħra billi jnaqqas l-ammont ta' dawg il-mediċini fid-demm. Uħud minn dawn il-mediċini jinkludu:

- midazolam (użat bħala sedattiv u biex jittratta aġitazzjoni severa)
- repaglinide (mediċina biex tikkontrolla d-dijabete tat-tip II)
- rosuvastatin (mediċina statin użata biex tnaqqas il-lipidi li jagħmlu l-ħsara)
- kontraċettivi ormonali (tip ta' kontroll tat-twellid li juża l-ormoni biex tiġi evitata t-tqala, bħall-pill, il-garża, jew iċ-ċurkett)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini, b'mod partikolari dawg imsemmija hawn fuq, peress li jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdmu Skyclarys jew mediċini oħra.

Skyclarys ma' ikel u xorb

Evita li tiekol il-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit waqt li tkun qed tieħu Skyclarys.

Tqala

M'għandekx tieħu Skyclarys jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinqabad tqila waqt li qed tirċievi trattament bi Skyclarys.

Kontroll tat-Twellid

L-użu ta' Skyclarys jista' jnaqqas l-effettività tal-kontroll tat-twellid ormonali. Għandek tuża metodu differenti ta' kontroll tat-twellid, bħal IUD (intrauterine device, jiġifieri apparat fl-utru) mhux ormonali jew kontraċettivi ta' barriera bħal kondoms. Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontroll tat-twellid waqt it-trattament bi Skyclarys u għal 28 jum wara li jitwaqqaf it-trattament bi Skyclarys. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aktar kontroll tat-twellid adattat għalik.

Treddigh

Skyclarys jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Int u t-tabib tiegħek għandkom tiddiskutu r-riskji u l-benefiċċji li tieħu Skyclarys matul it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti jistgħu jhossuhom għajjenin wara li jieħdu din il-mediċina. Jekk thossok għajjen wara li tieħu Skyclarys, evita li ssuq u thaddem magni.

Skyclarys fih ammont negligibbli ta' sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Skyclarys

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg (3 kapsuli) darba kuljum.

Kif tieħu Skyclarys

- Ħu l-kapsuli fuq stonku vojg mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.
- Ħu l-kapsuli madwar l-istess ħin kuljum.
- Ibla' l-kapsuli shaħ ma' tazza ilma.
- Jekk ma tistax tibra' l-kapsuli shaħ, iftaħhom u xerred il-kontenut kollu fuq 2 mgħaref purè tat-tuffieħ. Trid tiekol it-taħlita kollha tal-purè tat-tuffieħ/tal-mediċina immedjatament wara li tagħmilha. Taħzinx it-taħlita tal-purè tat-tuffieħ/tal-mediċina għall-użu fil-futur.

Jekk għandek problemi tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża jew li ma jibdiex it-trattament bi Skyclarys.

Xi mediċini jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji meta jittieħdu fl-istess ħin ma' Skyclarys. Jekk it-tabib tiegħek jordnalek xi waħda minn dawn il-mediċini waqt li tkun qed tieħu Skyclarys, it-tabib

jista' jnaqqaslek id-doża ta' Skyclarys biex jiġu evitati effetti sekondarji meta tiehu ż-żewġ mediċini fl-istess hin.

Jekk thossok ma tiflahx wara li tiehu d-doża tas-soltu tiegħek, **tihux** kapsuli oħra biex tpatti. Hu l-kapsuli fil-hin tas-soltu l-ghada.

Jekk tiehu Skyclarys aktar milli suppost

Jekk tiehu Skyclarys aktar milli ordnalek it-tabib tiegħek, kellem lil tabib minnufih. Hu dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tiehu Skyclarys

Jekk tinsa tiehu doża ta' Skyclarys, hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu l-ghada. **M'ghandekx** tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Skyclarys

Tiqafx tiehu din il-mediċina sakemm ma jghidlekx it-tabib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji bi Skyclarys jistghu jkunu jew isiru gravi

Kellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji: Komuni ħafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- problemi diġestivi. Jista' jkollok sintomi bhal
 - dardir (thossok qisek se tirremetti)
 - dijarea
 - rimettar
 - uġiġh fl-istonku
 - tnaqqis fil-piż

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji, kellem lit-tabib tiegħek.

Abbażi tat-testijiet tad-demmm tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jghidlek li għandek:

- livell għoli ta' enzimi tal-fwied fid-demmm tiegħek (komuni ħafna, tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
- ammont miżjud ta' BNP (markatur għal problemi tal-qalb); (komuni, tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)
- bidliet fil-kolesterol u t-trigliceridi fid-demmm tiegħek (komuni, tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar it-trattament u jekk Skyclarys għandux jitkompla.

Effetti sekondarji oħra possibbli ta' Skyclarys

Komuni ħafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġh ta' ras
- għeja
- uġiġh fil-grizmejn
- uġiġh fid-dahar
- spażmu fil-muskoli
- influwenza
- tnaqqis fl-aptit
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika jew reazzjoni bhal allergija li tista' tinkludi raxx bil-ħakk jew raxx tal-ġilda)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fl-apparat tal-awrina (infezzjoni fl-istrutturi li jgħorru l-awrina, UTI)
- uġiġh tal-period fin-nisa (cramps mestrwali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Skylarys

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Jekk il-kapsula tinfetaħ u tithallat mal-purè tat-tuffieħ, trid tiekol it-taħlita kollha tal-purè tat-tuffieħ/tal-medicina immedjatement wara li tagħmilha. Ara sezzjoni 3, Kif tieħu Skylarys.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett hu mqatta' jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Skylarys

- Is-sustanza attiva hi omaveloxolone.
- Kull kapsula fiha 50 mg omaveloxolone.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Mili tal-kapsula*: lamtu tal-qamħirrum preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, silica, colloidal anhydrous
 - Qoxra tal-kapsula*: hypromellose, titanium dioxide (E171), Brilliant Blue FCF (E133), ferric oxide isfar (E172)
 - Linka tal-istampar*: shellac (E904), titanium dioxide (E171)

Kif jidher Skylarys u l-kontenut tal-pakkett

Skylarys 50 mg kapsuli ibsin huma magħmula minn korp aħdar ċar opak b'"RTA 408" stampata b'linka bajda u għatu blu b'"50" stampata b'linka bajda.

Skylarys 50 mg huwa disponibbli f'pakkett li fih 90 kapsula iebsa u f'pakkett ta' 3 fliexken, li kull wiehied fih 90 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur(i)

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED

United Drug House

Magna Drive

Magna Business Park

Citywest Road

Dublin 24

D24 XKE5

L-Irlanda

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp,

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL

Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS

Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Portugal

Biogen Portugal

Tel.: +351 21 318 8450

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.