

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skyclarys 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg omaveloxolon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Ondoorzichtige harde capsule met de opdruk 'RTA 408' in witte inkt op de lichtgroene romp en de opdruk '50' in witte inkt op het blauwe kapje. De capsules (maat 0) hebben een lengte van $21,7 \pm 0,3$ mm en de buitendiameter van het kapje is $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Skyclarys is geïndiceerd voor de behandeling van ataxie van Friedreich bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met omaveloxolon dient te worden gestart en te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met ataxie van Friedreich.

Dosering

De aanbevolen dosering is 150 mg omaveloxolon (3 harde capsules met elk 50 mg) eenmaal daags.

Geneesmiddel dat door emesis verloren gaat, mag niet worden vervangen door een extra dosis.

Indien per ongeluk een dosis wordt overgeslagen, moet de volgende dosis de volgende dag zoals gewoonlijk worden ingenomen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een overgeslagen dosis in te halen.

Dosisaanpassingen bij gelijktijdige therapie

De aanbevolen doseringen bij gelijktijdig gebruik van omaveloxolon met sterke of matige remmers of inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A4 staan in tabel 1 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 1: Aanbevolen doseringsaanpassingen van omaveloxolon bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers

Klasse van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel	Aanbevolen dosering
Sterke CYP3A4-remmer	Het wordt aangeraden gelijktijdig gebruik te vermijden. Ga als volgt te werk indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden: • Reduceer de dosis Skyclarys tot 50 mg eenmaal daags met nauwlettende controle op bijwerkingen. • Indien zich bijwerkingen voordoen, dient gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers te worden gestaakt.
Matige CYP3A4-remmer	Het wordt aangeraden gelijktijdig gebruik te vermijden. Ga als volgt te werk indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden: • Reduceer de dosis Skyclarys tot 100 mg eenmaal daags met nauwlettende controle op bijwerkingen. • Indien zich bijwerkingen voordoen, reduceer de dosis Skyclarys dan verder tot 50 mg eenmaal daags.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A).

De dosis moet worden gereduceerd tot 100 mg eenmaal daags met nauwlettende controle op bijwerkingen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Indien zich bijwerkingen voordoen, moet worden overwogen de dosis te verlagen tot 50 mg eenmaal daags.

Het gebruik van het geneesmiddel moet vermeden worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Het effect van een matige of ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van omaveloxolon is niet onderzocht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Skyclarys bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bestemd voor oraal gebruik.

Omaveloxolon moet worden ingenomen op een lege maag, ten minste 1 uur vóór of 2 uur na het eten (zie rubriek 4.5 en 5.2).

De Skyclarys-capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

Voor patiënten die niet in staat zijn capsules in hun geheel door te slikken, mogen Skyclarys-capsules worden geopend, waarna de gehele inhoud over 2 eetlepels appelmoes wordt gestrooid. Patiënten moeten het gehele mengsel van geneesmiddel en voedsel onmiddellijk innemen, op een lege maag, ten minste 1 uur vóór of 2 uur na het eten. Het mag niet worden bewaard voor toekomstig gebruik (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoging van aminotransferasen

In klinische onderzoeken met patiënten met ataxie van Friedreich ging behandeling met omaveloxolon gepaard met een verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) (zie rubriek 4.8). Bij behandeling werden verhogingen van aminotransferase gemeld van $\geq 3 \times$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) bij 29,4% van de patiënten, waarbij de maximale waarden zich bij de meeste patiënten voordeden in de eerste 12 weken van de behandeling. Een aanvankelijke verhoging werd gevolgd door een trend richting normale waarden.

ALAT, ASAT en bilirubine moeten worden gemonitord voorafgaand aan het instellen van de behandeling met omaveloxolon, maandelijks gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, en daarna periodiek volgens klinische indicatie. Indien de ALAT- of ASAT-waarde toeneemt tot $> 5 \times$ de ULN, moet de behandeling met omaveloxolon onmiddellijk worden gestaakt en moeten leverfunctieonderzoeken zo snel mogelijk worden herhaald. Indien de laboratoriumafwijkingen stabiliseren of verdwijnen, kan de behandeling met omaveloxolon opnieuw worden ingesteld. Indien de ALAT- of ASAT-waarde toeneemt tot $> 3 \times$ de ULN en de bilirubinewaarde toeneemt tot $> 2 \times$ de ULN, moet de behandeling met omaveloxolon onmiddellijk worden gestaakt en moeten leverfunctieonderzoeken worden herhaald. Zo nodig moeten de onderzoeken worden voortgezet. Wanneer de laboratoriumafwijkingen stabiliseren of verdwijnen, kan de behandeling met Skyclarys opnieuw worden ingesteld, waarbij met een passende frequentie controle van de leverfunctie plaatsvindt.

Geneesmiddelinteracties

Omaveloxolon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A4-remmers kan de systemische blootstelling aan omaveloxolon aanzienlijk verhogen (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, dient te worden overwogen de dosis omaveloxolon te verlagen en te blijven monitoren (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van omaveloxolon met sterke of matige CYP3A4-inductoren kan de blootstelling aan omaveloxolon aanzienlijk verlagen (zie rubriek 4.5), wat de werkzaamheid van omaveloxolon kan verminderen. Patiënten die behandeld worden met omaveloxolon moeten worden gewaarschuwd tijdens het gebruik van omaveloxolon gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren te vermijden. Indien mogelijk dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Lipidenafwijkingen

Behandeling met omaveloxolon is in verband gebracht met een verhoging van *low-density*-lipoproteïne (LDL)-cholesterol en een verlaging van *high-density*-lipoproteïne (HDL)-cholesterol. Vóór het begin van de behandeling met omaveloxolon moeten de lipidenparameters worden beoordeeld en deze moeten gedurende de behandeling periodiek worden gecontroleerd. Lipidenafwijkingen dienen behandeld te worden volgens de standaard klinische richtlijnen.

Verhoging van B-type natriuretisch peptide (BNP)

Behandeling met omaveloxolon is in verband gebracht met een toename van BNP, maar zonder gelijktijdige verhoging van de bloeddruk of daarmee gepaard gaande voorvallen van vochttopstapeling of congestief hartfalen. In onderzoek 1 werd bij in totaal 13,7% van de met Skylarys behandelde patiënten een toename in BNP ten opzichte van de baseline en een BNP hoger dan de ULN (100 pg/ml) gezien, vergeleken met 3,8% van de patiënten die de placebo kregen. De incidentie van een verhoging van de BNP-waarde boven 200 pg/ml was 3,9% bij patiënten die behandeld werden met Skylarys. Het is niet duidelijk of de verhogingen van BNP in onderzoek 1 te maken hebben met Skylarys of met hartziekte in verband met ataxie van Friedreich.

In een onderzoek met een gerelateerde verbinding bij diabetespatiënten met chronische nierziekte (*chronic kidney disease*, CKD) werden bij patiënten met CKD stadium 4 een overmatig aantal voorvallen van hartfalen door vochttopstapeling waargenomen. Een BNP-waarde > 200 pg/ml en eerdere ziekenhuisopname vanwege congestief hartfalen werden geïdentificeerd als risicofactoren voor hartfalen bij patiënten met CKD stadium 4, maar niet bij patiënten met CKD stadium 3b.

Cardiomyopathie en diabetes mellitus komen vaak voor bij patiënten met ataxie van Friedreich. Het BNP-gehalte moet gecontroleerd worden vóór en periodiek tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van congestief hartfalen in verband met vochttopstapeling, zoals plotseling aankomen in gewicht ($\geq 1,4$ kg in 1 dag of $\geq 2,3$ kg in 1 week), perifeer oedeem en kortademigheid. Indien zich tekenen en symptomen van vochttopstapeling ontwikkelen, moet het gehalte BNP (of NT-proBNP) worden gemonitord en behandeld volgens de standaard klinische richtlijnen. Tijdens de behandeling van vochttopstapeling moet de behandeling met Skylarys worden onderbroken. Indien de vochttopstapeling niet op geschikte wijze kan worden behandeld, moet de behandeling met Skylarys worden gestaakt. Al naargelang het klinisch oordeel wordt frequentere controle van patiënten die onlangs in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest vanwege vochttopstapeling wegens een onderliggende cardiomyopathie, diabetische CKD stadium 4, of andere etiologieën ten zeerste aanbevolen.

Afname van lichaamsgewicht

Behandeling met Skylarys is in verband gebracht met een lichte afname van het lichaamsgewicht. Adviseer patiënten hun gewicht regelmatig te controleren. Onderzoek de patiënt nader bij een onverklaarde of klinisch significante afname van het lichaamsgewicht.

Overgevoeligheidsreacties

Skylarys wordt in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en rash (zie rubriek 4.8).

In het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek bij 51 patiënten die gedurende 48 weken behandeld werden met Skylarys 150 mg/dag, was de frequentie van gevallen van overgevoeligheid ‘zeer vaak’ ($\geq 1/10$). Alle voorvallen waren niet-ernstig en alle voorvallen die gemeld werden door deelnemers die omaveloxolon kregen, waren licht van ernst. De gemiddelde tijd tot begin van het voorval voor de groep die omaveloxolon kreeg, was 135 dagen (minimum: 3 dagen, maximum: 360 dagen, mediaan: 95 dagen). Overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en rash, zijn ook gemeld na het in de handel brengen en in andere klinische onderzoeken. Na het in de handel brengen is één ernstig geval van overgevoeligheid voor het geneesmiddel gemeld; alle voorvallen die gemeld zijn in andere klinische onderzoeken waren licht tot matig van ernst. Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, moeten gepaste maatregelen worden genomen, indien nodig. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoeligheid.

Skylarys bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omaveloxolon is een substraat van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-remmers of CYP3A4-inductoren beïnvloedt de farmacokinetiek van omaveloxolon.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van omaveloxolon

Sterke of matige CYP3A4-remmers

In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van Skyclarys met itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, tot een toename van de oppervlakte onder de curve (*area under the curve*, AUC_{0-inf}) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met respectievelijk ongeveer een factor 4 en een factor 3. In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van verapamil (120 mg eenmaal daags) tot een toename van de AUC en C_{max} met respectievelijk een factor 1,24 en een factor 1,28. Verapamil is een bekende matige CYP3A4-remmer en een remmer van het transporteiwit P-gp. Als gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, dient te worden overwogen de dosering van Skyclarys te verlagen en te blijven monitoren (zie rubriek 4.2 en 4.4). Enkele voorbeelden van sterke en matige CYP3A4-remmers zijn claritromycine, itraconazol, ketoconazol, ciprofloxacin, ciclosporine, fluconazol en fluvoxamine.

Omdat grapefruit en grapefruitsap remmers van CYP3A4 zijn, moeten patiënten worden gewaarschuwd dat zij deze voedingsmiddelen dienen te vermijden zolang ze Skyclarys gebruiken (zie rubriek 4.4)

Sterke of matige CYP3A4-inductoren

In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van omaveloxolon met efavirenz, een matige CYP3A4-inductor, tot een afname van de oppervlakte onder de curve (AUC_{0-inf}) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met respectievelijk ongeveer 49% en 38%. Vanwege het mogelijke verlies van werkzaamheid moeten patiënten die behandeld worden met Skyclarys worden gewaarschuwd dat zij tijdens het gebruik van Skyclarys het gebruik van sterke of matige CYP3A4-inductoren moeten vermijden en zo mogelijk alternatieven moeten overwegen. Enige voorbeelden van sterke of matige CYP3A4-inductoren zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid en efavirenz.

Effect van omaveloxolon op andere geneesmiddelen

De volgende middelen zijn in klinische onderzoeken beoordeeld in combinatie met omaveloxolon 150 mg bij gezonde proefpersonen:

Substraten van CYP3A4

De AUC van midazolam, een substraat van CYP3A4, was ongeveer 45% kleiner bij gelijktijdige toediening met omaveloxolon, wat erop duidt dat omaveloxolon een zwakke inductor van CYP3A4 is en de blootstelling aan CYP3A4-substraten kan verminderen. Gelijktijdig gebruik met Skyclarys kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Adviseer patiënten gelijktijdig gebruik met gecombineerde hormonale anticonceptiva (bijvoorbeeld de 'pil', pleister of ring), geïmplanteerde hormonale anticonceptiva en pillen met alleen progestine te vermijden (zie rubriek 4.6).

Substraten van CYP2C8

De AUC van repaglinide, een substraat van CYP2C8, was ongeveer 35% kleiner bij gelijktijdige toediening met omaveloxolon, wat erop duidt dat omaveloxolon een zwakke inductor van CYP2C8 is en de blootstelling aan CYP2C8-substraten kan verminderen.

Substraten van BCRP

De AUC van rosuvastatine, een substraat van BCRP en OATP1B1, was ongeveer 30% kleiner bij gelijktijdige toediening met omaveloxolon, wat erop duidt dat omaveloxolon een zwakke inductor van BCRP is en de blootstelling aan BCRP-substraten kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van omaveloxolon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Skyclarys mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken. Patiënten dienen effectieve anticonceptie te gebruiken vóór het begin van de behandeling met Skyclarys, tijdens de behandeling en gedurende 28 dagen na het staken van de behandeling.

Skyclarys kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Adviseer patiënten gelijktijdig gebruik met gecombineerde hormonale anticonceptiva (bijvoorbeeld de 'pil', pleister of ring) te vermijden. Raad vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken aan gebruik te maken van een alternatieve anticonceptiemethode (bijvoorbeeld een niet-hormonaal spiraaltje) of een aanvullend niet-hormonaal anticonceptiemiddel (bijvoorbeeld condooms) tijdens gelijktijdig gebruik en gedurende 28 dagen na het staken van de behandeling met Skyclarys.

Borstvoeding

Uit een klinisch lactatieonderzoek is gebleken dat omaveloxolon wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een minimale (< 2%) gemiddelde relatieve kinddosis van 0,37% is vastgesteld na één orale dosis van 150 mg omaveloxolon (zie rubriek 5.2). De plasmaconcentratie van omaveloxolon bij met moedermelk gevoede zuigelingen is niet bekend.

Er is geen klinische ervaring bij met moedermelk gevoede zuigelingen en een risico van omaveloxolon voor de met moedermelk gevoede zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Er moet rekening worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid evenals met de klinische noodzaak van omaveloxolon en eventuele potentiële nadelige effecten voor het met moedermelk gevoede kind door omaveloxolon of door de onderliggende aandoening van de moeder.

Omaveloxolon is aanwezig in de melk van zogende ratten en resulteerde in behandelingsgerelateerde effecten bij de jongen (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Skyclarys op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens bij dieren duiden niet op aantasting van de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ouderdieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omaveloxolon kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan vermoeidheid optreden na toediening van omaveloxolon (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij behandeling met Skyclarys zijn ALAT verhoogd en hoofdpijn (allebei 37,3%); gewicht verlaagd (34,0%); nausea (33,3%); ASAT verhoogd en vermoeidheid (allebei 21,6%); diarree (19,6%); orofaryngeale pijn (17,6%); braken (15,7%), rugpijn, spierspasmen en griep (alle drie 13,7%); en verminderde eetlust (11,8%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn waargenomen in het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek bij 51 patiënten die gedurende 48 weken behandeld werden met Skyclarys 150 mg/dag (mediane blootstelling 0,92 patiëntjaar) zijn vermeld in tabel 2 per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Geselecteerde bijwerkingen worden na tabel 2 nader beschreven.

Tabel 2 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Griep	Zeer vaak
	Urineweginfectie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, waaronder urticaria en rash ^a	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak
	Hypertriglyceridemie	Vaak
	Very low density lipoproteïne verhoogd	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Zeer vaak
	Diarree	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak
	Bovenbuikpijn	Vaak
	Buikpijn	Vaak
Lever- en galaandoeningen	ALAT verhoogd	Zeer vaak
	ASAT verhoogd	Zeer vaak
	GGT verhoogd	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Zeer vaak
	Spierspasmen	Zeer vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dysmenorroe	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak
Onderzoeken	BNP verhoogd ^b	Vaak
	Gewicht verlaagd ^c	Zeer vaak

^a Gevallen zijn met onbekende frequentie gemeld na het in de handel brengen.

^b Op basis van laboratoriumbeoordelingen met waarden > 200 pg/ml.

^c Op basis van gewicht gemeten in de kliniek met gewichtsverlies tijdens de behandeling $\geq 5\%$.

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; BNP = B-type natriuretisch peptide;

GGT = gamma-glutamyltransferase.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Bij de patiënten die behandeld werden met Skyclarys in het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek kwam nausea voor bij 33,3% van de patiënten, diarree bij 19,6% van de patiënten, braken bij 15,7% van de patiënten, bovenbuikpijn bij 9,8% van de patiënten en

buikpijn bij 7,8% van de patiënten. Alle voorvallen werden beoordeeld als licht of matig van ernst, en 75,8% van de voorvallen deed zich voor binnen de eerste 12 weken van de behandeling.

Verhoging van aminotransferasen

Bij de patiënten die behandeld werden met Skyclarys in het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek kwamen de volgende bijwerkingen voor die aangeduid werden als verhoging van aminotransferasen: ALAT verhoogd bij 37,3% van de patiënten, ASAT verhoogd bij 21,6% van de patiënten en gamma-glutamyltransferase (GGT) verhoogd bij 5,9% van de patiënten. Onderbreking van de behandeling vanwege een verhoging van aminotransferase vond plaats bij 11,8% van alle patiënten die met Skyclarys werden behandeld. Bij één patiënt (2%) werd de behandeling conform het protocol gestaakt vanwege een verhoging van aminotransferase.

Bij patiënten die behandeld werden met Skyclarys was de incidentie van een verhoging van ALAT of ASAT $\geq 3 \times$ de ULN tijdens de behandeling 29,4%, waarbij bij 15,7% een verhoging $\geq 5 \times$ de ULN optrad. Verhogingen $\geq 3 \times$ de ULN waren over het algemeen van voorbijgaande aard en omkeerbaar; bij 80% van deze patiënten traden de maximale niveaus op in de eerste 12 weken van de behandeling. Geen van deze patiënten had bij het laatste bezoek een ALAT- of ASAT-gehalte $\geq 3 \times$ de ULN. De gemiddelde waarden namen over het algemeen af richting baseline bij voortzetting van de behandeling of na onderbreking van de behandeling. Geen van de patiënten had tegelijkertijd een verhoging van totaal bilirubine $> 1,5 \times$ de ULN.

Verhoging van BNP

In het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werden toename waargenomen in de laboratoriumbeoordelingen van BNP bij patiënten die behandeld werden met Skyclarys. De gemiddelde BNP-waarden waren verhoogd in week 4 en bleven verhoogd tot en met week 48, met een piek voor de gemiddelde verhoging in week 24. De gemiddelde BNP-waarden bleven onder de ULN (< 100 pg/ml). Bij in totaal 13,7% van de met Skyclarys behandelde patiënten werd een toename in BNP ten opzichte van de baseline en een BNP hoger dan de ULN (100 pg/ml) gezien, vergeleken met 3,8% van de patiënten die de placebo kregen; 3,9% van de patiënten had tijdens de behandeling een BNP-waarde hoger dan 200 pg/ml. Er waren geen patiënten bij wie de behandeling werd gestaakt vanwege verhoging van het BNP-gehalte.

Lipidenafwijkingen

Bij de patiënten die behandeld werden met Skyclarys in het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werd hypertriglyceridemie gemeld bij 3,9% van de patiënten, een verhoging van *very-low-density*-lipoproteïnen werd gemeld bij 3,9% van de patiënten en hypercholesterolemie werd gemeld bij 2,0% van de patiënten. In week 48 was in de groep die behandeld werd met Skyclarys de gemiddelde LDL-waarde verhoogd met ongeveer 25 mg/dl en was de gemiddelde HDL-waarde verlaagd met ongeveer 5 mg/dl. Na stopzetting van de behandeling met Skyclarys keerden de gemiddelde LDL- en HDL-waarden terug naar baseline.

Gewicht verlaagd

In het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werd een afname van het gewicht gemeld bij 2,0% van de met Skyclarys behandelde patiënten en 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. In geen van beide behandelingsgroepen werden ernstige bijwerkingen of staking van de behandeling vanwege een verminderde eetlust of een verlaagd gewicht gemeld.

Een afname van het lichaamsgewicht werd waargenomen na week 24. Na 48 weken behandeling bedroeg de gemiddelde afname van het gewicht ten opzichte van baseline 1,35 kg (SD 3,585 kg) in de groep die Skyclarys kreeg en bedroeg de gemiddelde toename van het gewicht ten opzichte van baseline 1,17 kg (SD 4,108 kg) in de placebogroep. Wanneer gekeken wordt naar alle patiënten met bij baseline een BMI < 25 kg/m² in beide behandelingsgroepen (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37) werd een gewichtsverlies waargenomen van ten minste 5% ten opzichte van baseline bij 32,4% van de patiënten die behandeld werden met Skyclarys ten opzichte van 2,7% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

Pediatrische patiënten

Op basis van beoordeling van Skylarys in gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken kwam het veiligheidsprofiel van Skylarys bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 16 jaar tot jonger dan 18 jaar (n = 24) overeen met het veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Skylarys. Patiënten die een overdosis hebben binnengekregen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd en moeten passende ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX25

Werkingsmechanisme

Het precieze mechanisme waardoor omaveloxolon zijn therapeutische werking uitoefent bij patiënten met ataxie van Friedreich is niet bekend. Het is aangetoond dat omaveloxolon de *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2-route* (Nrf2-route) activeert, *in vitro* en *in vivo* bij dieren en mensen. De Nrf2-route is betrokken bij de cellulaire respons op oxidatieve stress. Er zijn aanzienlijke aanwijzingen dat de concentratie en activiteit van Nrf2 worden onderdrukt in cellen van patiënten met ataxie van Friedreich.

Farmacodynamische effecten

Omaveloxolon bindt aan het eiwit *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1), dat de activiteit van Nrf2 reguleert. Dankzij deze binding aan Keap1 kan nucleaire translocatie van Nrf2 en transcriptie van de targetgenen van Nrf2 plaatsvinden. In fibroblasten geïsoleerd uit patiënten met ataxie van Friedreich is aangetoond dat omaveloxolon zorgde voor herstel van de concentratie Nrf2-eiwit en een toename van de activiteit van Nrf2. Ook is aangetoond dat omaveloxolon de mitochondriale disfunctie omkeert en de redoxbalans herstelt, zowel in deze cellen als in neuronen van een muizenmodel voor ataxie van Friedreich. Er werden aanwijzingen waargenomen voor farmacodynamische activiteit bij patiënten die behandeld werden met omaveloxolon, met dosisafhankelijke veranderingen in de producten van targetgenen van Nrf2, serumferritine en GGT, over een dosisbereik van 20 mg tot 300 mg. Patiënten die omaveloxolon 160 mg kregen, vertoonden over het algemeen de grootste toename in deze serummarkers ten opzichte van baseline.

Effect van omaveloxolon op het QT-interval

In een gerandomiseerd, dubbelblind 3-weg-crossover-TQTc-onderzoek met placebo- en actieve controle bij gezonde proefpersonen leidden omaveloxolon en zijn belangrijkste metabolieten (M17 en M22) alleen of in combinatie niet tot een klinisch significante QTc-verlenging omdat de bovengrens van de 2-zijdige 90%-BI-schatting onder de regulatorische drempel van 10 msec lag. De gemiddelde $C_{\max}$ van omaveloxolon van 319,4 ng/ml in het onderzoek was het 4,5-voudige van de voorspelde gemiddelde steady state $C_{\max}$ (71,5 ng/ml) bij patiënten met ataxie van Friedreich en

vertegenwoordigt het worstcasescenario van klinische blootstelling bestaande uit een 4,5-voudige toename van de $C_{\max}$ als omaveloxolon met voedsel wordt toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Skyclarys als behandeling voor ataxie van Friedreich zijn onderzocht in twee delen van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (onderzoek 1 (NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23)) en in een lopende open-label verlenging van onderzoek 1.

Onderzoek 1, deel 2

Deel 2 van onderzoek 1 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Skyclarys bij patiënten met ataxie van Friedreich gedurende 48 weken behandeling. In totaal werden 103 patiënten, onder wie 24 adolescenten, gerandomiseerd (1:1) naar het ontvangen van Skyclarys 150 mg/dag (N = 51) of placebo (N = 52). Patiënten werden uitgesloten van onderzoek 1 als ze vóór het begin van hun deelname een BNP-gehalte > 200 pg/ml hadden, of als ze een voorgeschiedenis hadden van klinisch significante linkszijdige hartziekte en/of klinisch significante hartziekte, met uitzondering van lichte tot matige cardiomyopathie geassocieerd met ataxie van Friedreich. Ook werden patiënten uitgesloten van onderzoek 1 als ze een voorgeschiedenis hadden van klinisch significante leverziekte (bijvoorbeeld fibrose, cirrose, hepatitis) of klinisch relevante afwijkingen in laboratoriumonderzoeken bij de screening, waaronder ALAT en/of ASAT > 1,5 × de ULN, bilirubine > 1,2 × de ULN, alkalische fosfatase > 2 × de ULN of albumine < ondergrens van normaal (*lower limit of normal*, LLN). De randomisatie was gestratificeerd naar pes cavus-status. De pes cavus-populatie was gedefinieerd als patiënten met verlies van laterale steun en dit werd vastgesteld als licht van een zaklamp onder de voetboog van de patiënt te zien was wanneer deze op blote voeten met het gewicht op de voet stond. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in de score op de *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale* (mFARS) in vergelijking met placebo in week 48 voor patiënten zonder pes cavus (d.w.z. de volledige analyseset (*full analysis set*, FAS); n = 82). De mFARS is een klinisch beoordelingsinstrument ter beoordeling van het functioneren van de patiënt, bestaande uit 4 domeinen voor het beoordelen van de bulbair functie, de coördinatie van de bovenste ledematen, de coördinatie van de onderste ledematen en de stabiliteit bij rechtop staan. De maximale score op de mFARS is 99; een lagere score op de mFARS betekent minder lichamelijke beperking. In de FAS was 53,7% man. De gemiddelde leeftijd was 23,9 jaar bij opname in het onderzoek, en de gemiddelde leeftijd waarop de eerste symptomen van ataxie van Friedreich optraden, was 15,5 jaar. De scores bij baseline op de mFARS en de *Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living* (FA-ADL) waren respectievelijk 39,83 en 10,29 punten. De gemiddelde lengte van de GAA1-repeat was 714,8. Bij opname in het onderzoek was 92,7% van de patiënten ambulant, 37,8% had een voorgeschiedenis van cardiomyopathie en 2,4% had een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Behandeling met Skyclarys leidde tot significant verbeterde scores op de mFARS, met een verschil in kleinste-kwadratengemiddelde van -2,41 (standaardfout 0,955) ten opzichte van placebo (p = 0,0138) (tabel 3). Alle onderdelen van de beoordeling met de mFARS, waaronder het slikvermogen (bulbair), coördinatie van de bovenste ledematen, coördinatie van de onderste ledematen en de stabiliteit bij rechtop staan, waren gunstiger bij behandeling met Skyclarys ten opzichte van placebo.

Tabel 3 Onderzoek 1, deel 2: resultaten van de mFARS (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
mFARS totaal		
Baseline		
n	40	42
Gemiddelde (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Week 48		
n	34	41
Gemiddelde (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Verandering in week 48 t.o.v. baseline		
Gemiddelde volgens KKM (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Verskil in gemiddelde volgens KKM (SE)	-2,41 (0,955)	-
p-waarde t.o.v. placebo	0,0138	

Afkortingen: FAS = volledige analyseset (*full analysis set*); KKM = kleinste-kwadratenmethode; mFARS = *modified Friedreich's ataxia rating scale*.

Opmerking: Scores op de mFARS kunnen lopen van 0 tot 99 punten. Binnen elk gedeelte van de mFARS is de minimumscore 0. De maximumscore voor elk gedeelte is als volgt: 11 punten voor bulbaire functie, 36 punten voor coördinatie van de bovenste ledematen, 16 punten voor coördinatie van de onderste ledematen en 36 punten voor stabiliteit bij rechtop staan.

In de gehele gerandomiseerde populatie (N = 103), die alle patiënten omvat ongeacht de pes cavus-status, zorgde Skyclarys voor een verbetering van de mFARS-scores ten opzichte van placebo, met een verschil in kleinste-kwadratengemiddelde van -1,94 (standaardfout 0,894) (nominale p = 0,0331).

In verkennende subgroepanalyses waren puntschattingen voor veranderingen in de score op de mFARS stevast gunstig voor Skyclarys ten opzichte van placebo over alle subgroepen op basis van leeftijd bij baseline, ambulante status en lengte van GAA1-repeat (tabel 4).

Tabel 4 Onderzoek 1, deel 2: verandering in score op de mFARS in week 48 in subgroepen (FAS)

Subgroep	Verskil in kleinste-kwadratengemiddelde ^a (95%-BI)	P-waarde
Leeftijd		
< 18 jaar (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 jaar (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Lengte van GAA1-repeat ≥ 675		
Ja (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nee (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Ambulante status		
Niet-ambulant (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ambulant (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; FAS = volledige analyseset (*full analysis set*); lengte van GAA1-repeat = lengte van de herhaling van de trinucleotidesequentie in het GAA1-allel bestaande uit eenmaal guanine en tweemaal adenine; mFARS = *modified Friedreich's ataxia rating scale*.

^a Verschil in kleinste-kwadratengemiddelde is Skyclarys - placebo.

Hoewel onderzoek 1 onvoldoende onderscheidend vermogen had voor het detecteren van een verschil in de belangrijkste secundaire eindpunten, namelijk globale indruk van verandering door de patiënt (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) en klinische globale indruk van verandering (*Clinical Global Impression of Change*, CGIC) waren de scores op de PGIC en de CGIC in week 48 getalsmatig verbeterd bij patiënten die behandeld waren met Skyclarys ten opzichte van placebo in de primaire-analysepopulatie (verschil in kleinste-kwadratengemiddelde voor de PGIC = -0,43, verschil in kleinste-kwadratengemiddelde voor de CGIC = -0,13). Daarnaast resulteerde behandeling van patiënten met Skyclarys in getalsmatig verbeterde scores op de FA-ADL ten opzichte van placebo, met een verschil in kleinste-kwadratengemiddelde van -1,30 punten (standaardfout = 0,629).

In een post hoc-analyse van langdurige open-label behandeling met Skyclarys, gematcht op aanleg, hadden patiënten die behandeld werden met Skyclarys een lagere score op de mFARS na 3 jaar, vergeleken met een gematchte groep wat betreft natuurlijk beloop. Deze verkennende analyse dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden met het oog op de beperkingen van gegevens die buiten een gecontroleerd onderzoek zijn verzameld, wat voor verstoring kan zorgen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Skyclarys bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 16 jaar bij de behandeling van ataxie van Friedreich (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omaveloxolon werd geabsorbeerd na orale toediening aan gezonde, nuchtere proefpersonen, waarbij de piekplasmaconcentratie doorgaans werd waargenomen 7 tot 14 uur na toediening van de dosis. Patiënten met ataxie van Friedreich vertoonden een absorptiesnelheid van omaveloxolon die 2,3 keer zo hoog lag als die bij nuchtere, gezonde proefpersonen.

Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd resulteerde in een kleine toename (met een factor 1,15) in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 geëxtrapoleerd tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$) maar veroorzaakte een toename met een factor 4,5 in de C_{max} vergeleken bij een nuchtere toestand. Het wordt aanbevolen Skyclarys zonder voedsel in te nemen.

De C_{max} en $AUC_{0-\infty}$ van omaveloxolon waren vergelijkbaar wanneer de inhoud van capsules over appelmoes werd gestrooid en wanneer deze werd toegediend als intacte capsules. De mediane tijd tot het bereiken van de C_{max} (t_{max}) van omaveloxolon was korter, en bedroeg ongeveer 6 uur in plaats van 10 uur, wanneer omaveloxolon op appelmoes werd gestrooid (zie rubriek 4.2).

De absolute en relatieve biologische beschikbaarheid van omaveloxolon zijn niet vastgesteld.

Lineariteit/non-lineariteit

De totale blootstelling aan omaveloxolon in plasma (AUC) nam toe op dosisafhankelijke en dosisproportionele wijze, maar de C_{max} nam minder dan dosisproportioneel toe bij gezonde, nuchtere proefpersonen.

Distributie

In menselijk plasma is omaveloxolon voor 97% gebonden aan eiwit. Omaveloxolon vertoont een lage tot matige membraanpermeabiliteit. Het gemiddelde schijnbare distributievolume is 7.361 l (105 l/kg).

Distributie naar de moedermelk

De distributie van omaveloxolon naar de moedermelk is onderzocht bij een groep van 12 gezonde lacterende vrouwen na orale toediening van één dosis van 150 mg. De resultaten duiden erop dat met moedermelk gevoede zuigelingen mogelijk worden blootgesteld aan een kleine fractie van de dosis voor volwassenen, met een geometrisch gemiddelde dagelijkse kinddosis van 0,0076 mg/kg/dag, wat leidt tot een geometrisch gemiddelde relatieve kinddosis van 0,37%.

Bij lacterende vrouwen leidde lactatie niet tot veranderingen in het farmacokinetische profiel van omaveloxolon. Bij deze populatie bedroeg de binding van omaveloxolon aan plasma-eiwit 98,4%.

Biotransformatie

Na toediening van één orale dosis [^{14}C]-omaveloxolon aan gezonde mannelijke proefpersonen bleek de eliminatie van omaveloxolon te verlopen door metabolisering via CYP3A4 tot een reeks van 30 metabolieten, waarvan 7 metabolieten werden gekwantificeerd en geïdentificeerd. De metabolieten M22 en M17 waren belangrijke metabolieten in plasma die verantwoordelijk waren voor respectievelijk 18,6% en 10,9% van de totale radioactiviteit in plasma. De andere metabolieten

kwamen in geringere mate voor en waren elk verantwoordelijk voor minder dan 10% van de totale blootstelling aan radioactiviteit in plasma. Geen van de metabolieten heeft een betekenisvolle farmacologische activiteit.

Eliminatie

Na toediening van één orale dosis radioactief gelabeld omaveloxolon aan gezonde mannelijke proefpersonen werd ongeveer 92,5% van de toegediende radioactiviteit binnen een periode van 528 uur weer teruggevonden: 92,4% via de feces en 0,1% via de urine. Het grootste deel (90,7%) van de toegediende dosis werd binnen 96 uur na toediening teruggevonden in de feces.

De gemiddelde schijnbare plasmaklaring van omaveloxolon is 109 l/uur en de gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd in plasma is 58 uur (32-94 uur).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Effect van leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van omaveloxolon

Farmacokinetische populatieanalyses duiden erop dat er geen klinisch betekenisvol effect is van leeftijd (16-71 jaar), geslacht of lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van omaveloxolon en er zijn geen dosisaanpassingen op basis van deze factoren nodig.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Met farmacokinetische populatieanalyse is bevestigd dat waarden voor de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 63 ml/min/1,73 m² geen significant effect hadden op de farmacokinetiek van omaveloxolon. Het effect van een matige of ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van omaveloxolon is niet bekend.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B en C) was de klaring van omaveloxolon verminderd, resulterend in een hogere blootstelling aan omaveloxolon in plasma. Proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis vertoonden een toename in de AUC tot 65% en een toename in de C_{max} van 83% vergeleken bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis was de AUC voor omaveloxolon verhoogd met 117% vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gegevens bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis zijn echter beperkt. Bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) was er geen verandering in de AUC en een toename van slechts 29% in de C_{max}. De aanbevolen dosering voor patiënten met een leverfunctiestoornis is beschreven in rubriek 4.2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

Bij ratten ging toediening van omaveloxolon bij klinisch relevante dosisniveaus na 28 dagen tot 6 maanden dagelijkse orale blootstelling gepaard met onomkeerbare nierschade (multifocale degeneratie/regeneratie van de renale tubuli met proteïnurie). Verder werd omkeerbare hyperplasie van het maag-darmkanaal (voormag, oesofagus, larynx) waargenomen bij ratten en apen, al na 28 dagen toediening, tot 6 of 9 maanden bij respectievelijk ratten en apen. Bij één mannetjesrat uit de groep met de hoge dosis ging na toediening gedurende 6 maanden de hyperplasie van het plaveiselepitheel gepaard met een plaveiselcelcarcinoom van de niet-glandulaire en de glandulaire maag.

Genotoxiciteit

Op basis van een panel mutageniteitsonderzoeken *in vivo* en *in vitro* wordt omaveloxolon beschouwd als verbinding met een laag genotoxisch potentieel.

Carcinogeniteit

Omaveloxolon was niet carcinogeen in een carcinogeniteitsonderzoek van 6 maanden bij mannelijke en vrouwelijke transgene rasH2-muizen bij zowel 14,6 als 54,5 keer de systemische blootstelling bij mensen die de maximale aanbevolen humane dosis (*maximum human recommended dose*, MHRD) krijgen, op basis van de AUC. Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit van omaveloxolon gedurende 85 en 87 weken bij vrouwelijke en mannelijke ratten bracht neoplastische bevindingen aan het licht in de lever (galwegen: cholangioom en cholangiocarcinoom), de melkklier (adenocarcinoom en sarcoom), de testis (Leydig-celadenoom) en het rectum (plaveiselcelpapillomen) bij doseringen van ≥ 1 mg/kg, wat overeenkomt met een blootstellingsniveau van minder dan 1 keer de klinische plasmablootstelling bij de MHRD. De relevantie voor de mens is momenteel onbekend.

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

Omaveloxolon, toegediend aan mannetjesratten in orale doses van 1, 3 en 10 mg/kg/dag gedurende 28 dagen vóór paring en gedurende de paringsperiode en aan vrouwtjesratten vanaf 14 dagen vóór paring, gedurende de paring en tot dag 7 van de draagtijd, had geen effect op de vruchtbaarheid van de mannetjes- of de vrouwtjesdieren. Bij een dosis overeenkomend met ongeveer 6 keer de maximale aanbevolen humane dosis (*maximum human recommended dose*, MHRD) op basis van systemische blootstelling traden echter wel embryooverlies voor en na innesteling, resorptie, en een afname van het aantal levensvatbare embryo's op. Er waren geen effecten op verlies voor en na innesteling bij ongeveer 2 keer de MHRD op basis van systemische blootstelling.

Embryofoetale ontwikkeling

In een onderzoek naar embryofoetale toxiciteit bij ratten werden geen maternale toxiciteit of embryofoetale afwijkingen gedetecteerd bij ratten bij een orale dosis overeenkomend met ongeveer 6 keer de MHRD op basis van systemische blootstelling. Bij doses waarbij blootstellingswaarden werden bereikt van 19 keer de MHRD traden echter wel embryooverlies na innesteling, resorptie evenals een afname van het aantal levensvatbare foetussen, de worpgrootte en het lichaamsgewicht van de foetussen op. Embryofoetale onderzoeken bij konijnen duiden op maternale toxiciteit die gepaard ging met vroeggeboorten en onderbreking van de dracht en tevens met een laag lichaamsgewicht van de foetussen bij een dosisniveau overeenkomend met een blootstelling lager (een factor 0,7) dan die bij de MHRD; in hetzelfde onderzoek werden echter geen foetale misvormingen waargenomen bij ongeveer 1,4 keer de MHRD op basis van systemische blootstelling.

Pre- en postnatale ontwikkeling

Bij een pre- en postnatale beoordeling bij ratten ging toediening van omaveloxolon tijdens de periode van organogenese tot en met de lactatie in doses van 1, 3 en 10 mg/kg/dag gepaard met een toename van het percentage worpen met doodgeboren jongen, een lager overlevingspercentage van eerstegeneratie-jongen en een lager gemiddeld lichaamsgewicht van de jongen. Een afname van de voortplantingsfunctie (een lager gemiddeld aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen) werd waargenomen bij F1-vrouwtjes en een vertraagde seksuele rijping werd waargenomen bij F1-mannetjes bij een dosisniveau van ongeveer 6 keer de MHRD op basis van systemische blootstelling. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij een dosis van ongeveer 2 keer de MHRD op basis van systemische blootstelling. Dosisafhankelijke toenames in de plasmaconcentraties van omaveloxolon werden waargenomen bij jongen, door excretie van omaveloxolon in de moedermelk. Effecten waren rechtstreeks gekoppeld aan blootstelling aan omaveloxolon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Silica, colloïdaal watervrij

Capsule-omhulsel

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Briljantblauw FCF (E133)
Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak (E904)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesjes van hogedichtheid-polyethyleen met een kindveilige polypropyleen sluiting met inductieverzegelde folie.

Verpakkingsgrootte van 90 capsules.
Verpakkingsgrootte van 270 capsules (3 verpakkingen van 90 capsules).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – ENKELVOUDIGE PRESENTATIE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skyclarys 50 mg harde capsules
omaveloxolon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 50 mg omaveloxolon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/23/1786/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VERPAKKING MET 3 FLESJES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skyclarys 50 mg harde capsules
omaveloxolon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 50 mg omaveloxolon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

270 harde capsules (3 verpakkingen van 90 harde capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/23/1786/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESJE VOOR ALLE PRESENTATIES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skyclarys 50 mg harde capsules
omaveloxolon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 50 mg omaveloxolon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Skyclarys, 50 mg, harde capsules omaveloxolon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Skyclarys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Skyclarys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Skyclarys?

Skyclarys bevat de werkzame stof omaveloxolon. Deze stof activeert Nrf2, een specifiek eiwit in uw lichaam.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Skyclarys wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen en jongeren van ten minste 16 jaar met ataxie van Friedreich, een neurodegeneratieve bewegingsstoornis. Ataxie van Friedreich is een zeldzame, erfelijke ziekte die steeds erger wordende beschadiging van het zenuwstelsel en problemen met beweging veroorzaakt.

Hoe werkt dit middel?

Het eiwit met de naam Nrf2 dat in uw lichaam aanwezig is, speelt een belangrijke rol bij de verdediging van het lichaam tegen oxidatieve stress (een proces waardoor de cellen in het lichaam beschadigd kunnen raken) en bij de bescherming tegen neurodegeneratieve ziektes. Bij patiënten met ataxie van Friedreich is Nrf2 minder actief. Skyclarys activeert Nrf2 zodat het oxidatieve stress kan tegengaan.

In een klinisch onderzoek hadden patiënten die behandeld werden met Skyclarys een betere score op testen waarbij de neurologische functie werd getest dan patiënten die een niet-actieve stof kregen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- Als u problemen heeft met uw lever, kan uw arts besluiten de dosis aan te passen of u geen behandeling met Skyclarys te gaan geven.
- Vertel uw arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt voordat u begint met Skyclarys.

Uw arts controleert hoe goed uw lever werkt en meet uw cholesterolgehalte voordat u begint met het gebruik van Skyclarys. Uw arts zal ook uw BNP-gehalte meten (BNP staat voor B-type natriuretisch peptide, een eiwit dat in bloedonderzoek kan wijzen op hartproblemen) voordat u begint met het gebruik van Skyclarys.

Neem contact op met uw arts tijdens het gebruik van dit middel

Neem onmiddellijk contact op met uw arts in de volgende gevallen: als u plotseling aankomt in gewicht, bij zwelling van uw benen, enkels of voeten, of als u kortademig wordt. Dit kunnen tekenen of symptomen zijn van hartproblemen bij het gebruik van Skyclarys. Uw arts besluit wat voor behandeling u moet krijgen en of u Skyclarys moet blijven gebruiken.

Neem contact op met uw arts als u een overgevoeligheidsreactie heeft (een allergische reactie of een reactie die daarop lijkt en waarbij onder andere jeukende uitslag op de huid en huiduitslag kunnen voorkomen).

Uw arts controleert uw bloedonderzoeken terwijl u Skyclarys gebruikt. Daarbij kijkt hij of zij onder andere naar de waarden in het bloedonderzoek die aangeven hoe goed uw lever werkt terwijl u Skyclarys gebruikt. Als u problemen krijgt met uw lever, besluit uw arts of u moet stoppen met Skyclarys. Met andere bloedonderzoeken controleert uw arts ook uw cholesterolgehalte en het gehalte BNP nadat u begonnen bent met Skyclarys.

Vertel het uw arts als u afvalt in gewicht tijdens het gebruik van Skyclarys.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Skyclarys niet aan kinderen en jongeren onder de 16 jaar. Dit middel is namelijk nog niet onderzocht bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Skyclarys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Sommige geneesmiddelen kunnen namelijk de werking van Skyclarys beïnvloeden. Ook kan Skyclarys de werking van sommige geneesmiddelen beïnvloeden.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen van Skyclarys vergroten, doordat ze zorgen dat er meer Skyclarys in het bloed aanwezig is. Voorbeelden van deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- itraconazol, fluconazol of ketoconazol (antischimmelmiddelen die worden gebruikt tegen bepaalde schimmelinfecties);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt na een orgaantransplantatie);
- ciprofloxacin of claritromycine (antibiotica die gebruikt worden tegen bacteriële infecties);
- fluvoxamine (een antidepressivum dat ook wel een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) wordt genoemd).

Als uw arts u een van deze geneesmiddelen voorschrijft, kan het zijn dat uw dosis Skyclarys wordt verlaagd om te voorkomen dat u bijwerkingen krijgt wanneer u beide geneesmiddelen tegelijk gebruikt.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen maken dat Skyclarys minder goed werkt, doordat ze zorgen dat er minder Skyclarys in het bloed aanwezig is. Voorbeelden van deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- sint-janskruid (een kruidenmiddel dat wordt gebruikt tegen lichte depressie);
- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose);

- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon (gebruikt voor de behandeling van epilepsie);
- efavirenz (een geneesmiddel tegen hiv).

Skyclarys kan maken dat bepaalde geneesmiddelen minder goed werken, doordat het zorgt dat er minder van deze geneesmiddelen in het bloed aanwezig is. Voorbeelden van deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- midazolam (wordt gebruikt als kalmerend middel en als middel voor de behandeling van ernstige onrust of opwinding);
- repaglinide (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor diabetes type 2);
- rosuvastatine (een geneesmiddel, ook wel aangeduid als een statine, dat wordt gebruikt om de hoeveelheid schadelijke vetten te verminderen);
- hormonale anticonceptiemiddelen (een type voorbehoedsmiddel waarbij hormonen worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen, bijvoorbeeld de 'pil', een pleister of een ring).

Neem contact op met uw arts als u geneesmiddelen gebruikt, met name een van de geneesmiddelen die hierboven staan, omdat deze van invloed kunnen zijn op de werking van Skyclarys of andere geneesmiddelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet of drink geen grapefruit of grapefruitsap zolang u Skyclarys gebruikt.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Gebruik dan geen Skyclarys. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt terwijl u behandeld wordt met Skyclarys.

Anticonceptie

Het gebruik van Skyclarys kan ervoor zorgen dat hormonale anticonceptie minder goed werkt. Gebruik een andere anticonceptiemethode, zoals een koperspiraaltje of anticonceptiemiddelen die werken als barrière, zoals condooms. Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode tijdens de behandeling met Skyclarys en gedurende 28 dagen na het einde van uw behandeling met Skyclarys. Bespreek met uw arts wat voor u de meest geschikte anticonceptiemethode is.

Borstvoeding

Skyclarys komt in de moedermelk terecht. Bespreek met uw arts wat de risico's en voordelen zijn van het gebruik van Skyclarys tijdens het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen zich moe voelen nadat zij dit geneesmiddel hebben ingenomen. Als u zich moe voelt nadat u Skyclarys heeft ingenomen, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Skyclarys bevat een verwaarloosbare hoeveelheid natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 150 mg (3 capsules) eenmaal per dag.

Skyclarys innemen

- Neem de capsules in op een lege maag, ten minste één uur vóór of twee uur na het eten.
- Neem de capsules elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

- Slik de capsules in hun geheel door met een glas water.
- Als het u niet lukt om de capsules in hun geheel door te slikken, maak ze dan open en strooi de hele inhoud over 2 eetlepels appelmoes. Eet het hele mengsel van appelmoes en geneesmiddel meteen nadat u dit gemaakt heeft. Bewaar het mengsel van appelmoes en geneesmiddel niet voor later gebruik.

Als u problemen heeft met uw lever, kan uw arts besluiten de dosis aan te passen of u geen behandeling met Skyclarys te gaan geven.

Sommige geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken wanneer ze tegelijk met Skyclarys worden gebruikt. Als uw arts u een van deze geneesmiddelen voorschrijft terwijl u Skyclarys gebruikt, kan het zijn dat uw arts de dosis Skyclarys verlaagt om te voorkomen dat u bijwerkingen krijgt wanneer u beide geneesmiddelen tegelijk gebruikt.

Als u moet overgeven nadat u uw gebruikelijke dosis heeft ingenomen, neem dan **geen** extra capsules ter vervanging. Neem de capsules de volgende dag zoals gewoonlijk in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Skyclarys heeft ingenomen dan uw arts heeft voorgeschreven, neem dan meteen contact op met een arts. Neem deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dosis Skyclarys heeft overgeslagen, neem dan de volgende dosis de volgende dag zoals gewoonlijk in. Neem **geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve als uw arts dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen van Skyclarys kunnen ernstig zijn of kunnen ernstig worden

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze bijwerkingen heeft:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- problemen met de spijsvertering. U kunt bijvoorbeeld klachten hebben zoals
 - misselijkheid;
 - diarree;
 - overgeven;
 - buikpijn;
 - afvallen in gewicht.

Heeft u een of meer van deze bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts.

Op basis van uw bloedonderzoeken kan het zijn dat uw arts u zegt dat u een of meer van het volgende heeft:

- een hoog gehalte leverenzymen in uw bloed (komt zeer vaak voor, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers);
- verhoogd gehalte BNP (een signaalstof voor hartproblemen); (komt vaak voor, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- veranderingen in de gehaltes cholesterol en triglyceriden in uw bloed (komt vaak voor, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Uw arts besluit wat voor behandeling u moet krijgen en of u Skyclarys moet blijven gebruiken.

Andere mogelijke bijwerkingen van Skyclarys

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn;
- vermoeidheid;
- keelpijn;
- rugpijn;
- spierspasmen;
- griep;
- minder eetlust
- overgevoeligheid (een allergische reactie of een reactie die daarop lijkt en waarbij onder andere jeukende uitslag op de huid en huiduitslag kunnen voorkomen).

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- urineweginfectie (infectie van de structuren die de urine afvoeren);
- menstruatiepijn bij vrouwen (kramp tijdens de ongesteldheid).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Als de capsule wordt geopend en gemengd met appelmoes, eet dan het hele mengsel van appelmoes en geneesmiddel op, meteen nadat u dit gemaakt heeft. Zie rubriek 3, 'Skyclarys innemen'.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er tekenen zijn dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omaveloxolon.
- Elke capsule bevat 50 mg omaveloxolon.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Vulling van de capsule: gepregelatiniseerd maïszetmeel, microkristallijne cellulose, croscarmellose, magnesiumstearaat, colloïdale watervrije silica
Capsule-omhulsel: hypromellose, titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), geel ijzeroxide (E172)
Drukinkt: schellak (E904), titaandioxide (E171)

Hoe ziet Skyclarys eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Skyclarys 50 mg harde capsules zijn gemaakt van een ondoorzichtige, lichtgroene romp met de opdruk 'RTA 408' in witte inkt en een blauw kapje met de opdruk '50' in witte inkt.

Skyclarys 50 mg is verkrijgbaar in een verpakking met 90 harde capsules en in een verpakking met 3 flesjes, elk met 90 harde capsules.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant(en)

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.