

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Skyclarys 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula opaca com “RTA 408” impresso no corpo verde-claro a tinta branca e “50” impresso na tampa azul a tinta branca. As cápsulas (tamanho 0) têm $21,7 \pm 0,3$ mm de comprimento e o diâmetro externo da tampa é de $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Skyclarys é indicado para o tratamento da ataxia de Friedreich em adultos e adolescentes com 16 anos de idade ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

Omaveloxolona deve ser iniciada e supervisionada por médicos com experiência no tratamento de doentes com Ataxia de Friedreich.

Posologia

A dose recomendada é de 150 mg de omaveloxolona (3 cápsulas de 50 mg cada), uma vez por dia.

O medicamento que é perdido através de êmese não deve ser substituído por uma dose adicional.

Se houver omissão de uma dose, a dose seguinte deve ser tomada no dia seguinte, conforme é habitual. Não se deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Modificações da dose para a terapêutica concomitante

As doses recomendadas para utilização concomitante de omaveloxolona com inibidores ou indutores fortes ou moderados do citocromo P450 (CYP)3A4 estão descritas na Tabela 1 (ver secções 4.4 e 4.5).

Tabela 1: Modificações posológicas recomendadas de omaveloxolona com a utilização concomitante de inibidores da CYP3A4

Classe do fármaco concomitante	Recomendação posológica
Inibidor forte da CYP3A4	Recomenda-se evitar a utilização concomitante. Se a coadministração não puder ser evitada: • Reduzir a dose de Skylarys para 50 mg uma vez por dia, com monitorização cuidadosa para despistar reações adversas. • Se ocorrerem reações adversas, deve descontinuar-se a coadministração de inibidores fortes da CYP3A4.
Inibidor moderado da CYP3A4	Recomenda-se evitar a utilização concomitante. Se a coadministração não puder ser evitada: • Reduzir a dose de Skylarys para 100 mg uma vez por dia, com monitorização cuidadosa para despistar reações adversas. • Se ocorrerem reações adversas, reduzir ainda mais a dose de Skylarys para 50 mg uma vez por dia.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh).

A dose deve ser reduzida para 100 mg, uma vez por dia, com monitorização cuidadosa para despistar reações adversas, em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Deve considerar-se reduzir a dose para 50 mg, uma vez por dia, se ocorrerem reações adversas.

Deve evitar-se a utilização do medicamento em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal moderado e grave na farmacocinética da omaveloxolona não foi estudado (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Skylarys em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento é para utilização por via oral.

A omaveloxolona deve ser administrada com o estômago vazio, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois de comer (ver secções 4.5 e 5.2).

As cápsulas de Skylarys devem ser engolidas inteiras.

No caso de doentes que não consigam engolir as cápsulas inteiras, as cápsulas de Skylarys poderão ser abertas e todo o seu conteúdo deverá ser polvilhado sobre duas colheres de sopa de puré de maçã. Os doentes devem consumir toda a mistura de medicamento/alimento imediatamente, com o estômago vazio, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois de comer. A mistura não deve ser conservada para utilização futura (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Elevação das aminotransferases

O tratamento com omaveloxolona em ensaios clínicos com doentes com ataxia de Friedreich foi associado a elevações da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) (ver secção 4.8). Foram notificadas elevações das aminotransferases $\geq 3 \times$ o limite superior do normal (LSN) durante o tratamento, em 29,4% dos doentes, com os valores máximos a ocorrerem na maioria dos doentes nas primeiras 12 semanas de tratamento. Os aumentos iniciais foram seguidos de uma tendência para a normalização.

A ALT, AST e bilirrubina devem ser monitorizadas antes de se iniciar omaveloxolona, mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento e periodicamente, daí em diante, conforme clinicamente indicado. Se a ALT ou a AST aumentar para $> 5 \times$ LSN, a omaveloxolona deve ser imediatamente descontinuada e as provas da função hepática devem ser repetidas assim que possível. Se as anomalias laboratoriais estabilizarem ou resolverem-se, omaveloxolona pode ser reiniciada. Se a ALT ou a AST aumentar para $> 3 \times$ LSN e a bilirrubina aumentar para $> 2 \times$ LSN, omaveloxolona deve ser imediatamente descontinuada e as provas da função hepática devem ser repetidas. As análises devem ser mantidas, conforme apropriado. Quando as anomalias laboratoriais estabilizarem ou se resolverem, o tratamento com Skylarys poderá ser reiniciado com uma monitorização da função hepática de frequência apropriada.

Interações medicamentosas

A omaveloxolona é metabolizada principalmente pela CYP3A4 (ver secção 5.2). A utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 poderá aumentar a exposição sistémica de omaveloxolona de forma significativa (ver secção 4.5). Se a utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 for inevitável, deve considerar-se a redução da dose de omaveloxolona acompanhada de monitorização (ver secção 4.2).

A utilização concomitante de omaveloxolona com indutores fortes ou moderados da CYP3A4 poderá diminuir a exposição de omaveloxolona de forma significativa (ver secção 4.5), o que poderá reduzir a eficácia de omaveloxolona. Os doentes tratados com omaveloxolona devem ser advertidos de modo a evitarem a utilização concomitante de indutores da CYP3A4 enquanto estiverem a tomar omaveloxolona. Se possível, devem ser considerados medicamentos alternativos (ver secções 4.2 e 4.5).

Anomalias lipídicas

O tratamento com omaveloxolona foi associado a aumentos do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a diminuições do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados antes de se iniciar omaveloxolona e devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento. As anomalias lipídicas devem ser controladas de acordo com as diretrizes clínicas padrão.

Elevação do peptídeo natriurético de tipo B (BNP)

O tratamento com omaveloxolona foi associado a aumentos do BNP, mas sem qualquer aumento concomitante da tensão arterial ou acontecimentos associados de hipervolemia ou insuficiência cardíaca congestiva. No Estudo 1, um total de 13,7% de doentes tratados com Skyclarys tiveram um aumento do BNP em relação ao início do estudo e um BNP acima do LSN (100 pg/ml), em comparação com 3,8% dos doentes que receberam placebo. A incidência da elevação do BNP acima de 200 pg/ml foi de 3,9% nos doentes tratados com Skyclarys. Não é claro se as elevações do BNP no Estudo 1 estão relacionadas com Skyclarys ou com a doença cardíaca associada à ataxia de Friedreich.

Num estudo com um composto relacionado em doentes diabéticos com doença renal crónica (DRC), foram observados acontecimentos excessivos de insuficiência cardíaca devido a hipervolemia entre os doentes com DRC de estadio IV. Um BNP > 200 pg/ml no início do estudo e hospitalização anterior devido a insuficiência cardíaca congestiva foram identificados como fatores de risco de insuficiência cardíaca entre os doentes com DRC de estadio IV, mas não em doentes com DRC de estadio 3b.

A cardiomiopatia e a diabetes mellitus são frequentes em doentes com ataxia de Friedreich. O BNP deve ser monitorizado antes do tratamento e periodicamente durante o mesmo. Os doentes devem ser advertidos sobre os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva associada a hipervolemia, tais como um aumento de peso súbito ($\geq 1,4$ kg em 1 dia ou $\geq 2,3$ kg em 1 semana), edema periférico e falta de ar. No caso de se desenvolverem sinais e sintomas de hipervolemia, o BNP (ou a NTproBNP - porção N-terminal da pró-hormona do peptídeo natriurético tipo B) deve ser monitorizado e controlado de acordo com as diretrizes clínicas padrão. O tratamento com Skyclarys deve ser interrompido durante o tratamento da hipervolemia. Se a hipervolemia não puder ser controlada de forma apropriada, deve descontinuar-se o tratamento com Skyclarys. De acordo com o critério clínico, recomenda-se fortemente que se proceda a uma monitorização mais frequente dos doentes que tenham sido recentemente hospitalizados por hipervolemia devido a cardiomiopatia subjacente, DRC diabética de estadio IV ou a outras etiologias.

Diminuição do peso corporal

O tratamento com Skyclarys foi associado a ligeiras diminuições do peso corporal. Aconselhar os doentes a monitorizar o seu peso regularmente. Avaliar melhor o doente caso ocorra uma diminuição inexplicável ou clinicamente significativa do peso corporal.

Reações de hipersensibilidade

Skyclarys está associado a um risco de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e erupção cutânea (ver secção 4.8).

No ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 51 doentes tratados com Skyclarys 150 mg/dia durante 48 semanas, a frequência dos acontecimentos de hipersensibilidade foi muito frequente ($\geq 1/10$). Todos os acontecimentos foram não graves e todos os acontecimentos notificados em participantes a receberem omaveloxolona foram ligeiros em termos de gravidade. O tempo médio até ao seu aparecimento para o grupo da omaveloxolona foi de 135 dias (mínimo: 3 dias, máximo: 360 dias, mediana: 95 dias). Foram também notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e erupção cutânea, no contexto pós-comercialização e noutros ensaios clínicos. Foi notificado um caso grave de hipersensibilidade medicamentosa no contexto pós-comercialização; todos os acontecimentos notificados noutros ensaios clínicos foram ligeiros a moderados em termos de gravidade. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, devem ser iniciadas medidas apropriadas, se necessário. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de hipersensibilidade.

Skyclarys contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A omaveloxolona é um substrato da CYP3A4. A coadministração de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 ou de indutores fortes ou moderados da CYP3A4 irá afetar a farmacocinética de omaveloxolona.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de omaveloxolona

Inibidores fortes ou moderados da CYP3A4

Num estudo clínico, a coadministração de Skyclarys com itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4, aumentou a área sob a curva (AUC_{0-inf}) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) em, aproximadamente, 4 vezes e 3 vezes, respetivamente. Num estudo clínico com indivíduos saudáveis, a coadministração de verapamilo (120 mg uma vez por dia) aumentou a AUC e a C_{max} em 1,24 vezes e 1,28 vezes, respetivamente. Sabe-se que o verapamilo é um inibidor moderado da CYP3A4 e um inibidor do transportador gp-P. Se a utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 for inevitável, deve considerar-se a redução da dose de Skyclarys acompanhada de monitorização (ver secções 4.2 e 4.4). Alguns exemplos de inibidores fortes e moderados da CYP3A4 são a claritromicina, itraconazol, cetoconazol, ciprofloxacina, ciclosporina, fluconazol e fluvoxamina.

Dado que a toranja e o sumo de toranja são inibidores da CYP3A4, os doentes devem ser advertidos a evitá-los enquanto estiverem a tomar Skyclarys (ver secção 4.4).

Indutores fortes ou moderados da CYP3A4

Num estudo clínico, a coadministração de omaveloxolona com efavirenz, um indutor moderado da CYP3A4, diminuiu a área sob a curva (AUC_{0-inf}) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) em, aproximadamente, 49% e 38%, respetivamente. Dada a potencial perda de eficácia, os doentes tratados com Skyclarys devem ser advertidos a evitar a utilização de indutores fortes ou moderados da CYP3A4 enquanto estiverem a tomar Skyclarys, devendo ser consideradas alternativas, se possível. Alguns exemplos de indutores fortes ou moderados da CYP3A4 são a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hipericão e efavirenz.

Efeito de omaveloxolona sobre outros medicamentos

Os seguintes medicamentos foram avaliados em estudos clínicos com 150 mg de omaveloxolona em indivíduos saudáveis:

Substratos da CYP3A4

A AUC do midazolam, um substrato da CYP3A4, diminuiu aproximadamente 45% quando coadministrado com omaveloxolona, indicando que a omaveloxolona é um indutor fraco da CYP3A4 e pode reduzir a exposição dos substratos da CYP3A4. A utilização concomitante com Skyclarys poderá reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Aconselhar as doentes a evitar a utilização concomitante com contraceptivos hormonais combinados (p. ex., pílula, sistema transdérmico, anel), implantes e pílulas à base de progesterona apenas (ver secção 4.6).

Substratos da CYP2C8

A AUC da repaglinida, um substrato da CYP2C8, diminuiu aproximadamente 35% quando coadministrada com omaveloxolona, indicando que a omaveloxolona é um indutor fraco da CYP2C8 e pode reduzir a exposição dos substratos da CYP2C8.

Substratos da BCRP

A AUC da rosuvastatina, um substrato da BCRP e do OATP1B1, diminuiu aproximadamente 30% quando coadministrada com omaveloxolona, indicando que a omaveloxolona é um indutor fraco da BCRP e pode reduzir a exposição dos substratos da BCRP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de omaveloxolona em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Skyclarys não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As doentes têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de iniciarem o tratamento com Skyclarys, durante o tratamento, e até 28 dias após a descontinuação do tratamento.

Skyclarys poderá diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.5). Aconselhar as doentes a evitar a utilização concomitante com contraceptivos hormonais combinados (p. ex., pílula, sistema transdérmico, anel). Aconselhar as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais a utilizarem métodos contraceptivos alternativos (p. ex., dispositivo intrauterino não hormonal) ou contraceptivos não hormonais adicionais (p. ex., preservativos) durante a utilização concomitante e até 28 dias após a descontinuação de Skyclarys.

Amamentação

Num estudo clínico sobre amamentação, a omaveloxolona demonstrou ser excretada no leite humano e determinou-se uma dose relativa média mínima ($< 2\%$) no lactente de 0,37% após uma dose oral única de 150 mg de omaveloxolona (ver secção 5.2). Desconhece-se a concentração plasmática de omaveloxolona em lactentes amamentados.

Não existe experiência clínica em lactentes amamentados e não pode ser excluído qualquer risco com a omaveloxolona para o lactente amamentado.

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser tidos em consideração juntamente com a necessidade clínica de omaveloxolona para a mãe e quaisquer potenciais efeitos adversos de omaveloxolona na criança amamentada ou decorrentes da doença materna subjacente.

Omaveloxolona está presente no leite de ratos lactantes e resultou em efeitos relacionados com o tratamento nas crias (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Skyclarys na fertilidade humana. Os dados em animais não indicam compromisso da fertilidade masculina ou feminina dos progenitores (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de omaveloxolona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Poderá ocorrer fadiga após a administração de omaveloxolona (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas que ocorrem com maior frequência com Skyclarys são ALT aumentada e cefaleia (37,3% cada); diminuição de peso (34,0%); náuseas (33,3%); AST aumentada e fadiga (21,6% cada); diarreia (19,6%); dor orofaríngea (17,6%); vômitos (15,7%), lombalgia, espasmos musculares e gripe (13,7% cada); e diminuição do apetite (11,8%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas observadas no ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em 51 doentes tratados com 150 mg de Skylarys por dia durante 48 semanas (exposição mediana de 0,92 anos-doente) estão listadas na Tabela 2 por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). As reações adversas estão apresentadas dentro de cada grupo de frequência por ordem decrescente de gravidade. A seguir à Tabela 2 encontram-se ainda descritas reações adversas selecionadas.

Tabela 2 **Reações adversas**

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferido	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Gripe	Muito frequentes
	Infecção do trato urinário	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade incluindo urticária e erupção cutânea ^a	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequentes
	Hipertrigliceridemia	Frequentes
	Lipoproteína de muito baixa densidade aumentada	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequentes
	Diarreia	Muito frequentes
	Vómitos	Muito frequentes
	Dor na parte superior do abdómen	Frequentes
	Dor abdominal	Frequentes
Afeções hepatobiliares	ALT aumentada	Muito frequentes
	AST aumentada	Muito frequentes
	GGT aumentada	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	Muito frequentes
	Espasmos musculares	Muito frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dismenorreia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	BNP aumentado ^b	Frequentes
	Diminuição do peso ^c	Muito frequentes

^a Foram notificados casos no contexto pós-comercialização com uma frequência desconhecida.

^b Com base em avaliações laboratoriais com valores > 200 pg/ml.

^c Com base no peso determinado na clínica com uma perda de peso $\geq 5\%$ durante o tratamento.

ALT=alanina aminotransferase; AST=aspartato aminotransferase; BNP=peptídeo natriurético de tipo B; GGT=gama glutamiltransferase.

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças gastrointestinais

Entre os doentes tratados com Skyclarys no estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, ocorreram náuseas em 33,3% dos doentes, diarreia em 19,6% dos doentes, vômitos em 15,7% dos doentes, dor na parte superior do abdômen em 9,8% dos doentes e dor abdominal em 7,8% dos doentes. Todos os acontecimentos foram avaliados como sendo ligeiros ou moderados em termos de gravidade e 75,8% dos acontecimentos ocorreram nas primeiras 12 semanas de terapêutica.

Elevação das aminotransferases

Entre os doentes tratados com Skyclarys no estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, as reações adversas associadas a elevações das aminotransferases incluíram: ALT aumentada em 37,3% dos doentes, AST aumentada em 21,6% dos doentes e gama glutamiltransferase (GGT) aumentada em 5,9% dos doentes. As interrupções do tratamento devido a elevações das aminotransferases ocorreram em 11,8% de todos os doentes tratados com Skyclarys. Um doente (2%) descontinuou o tratamento, de acordo com o protocolo, devido a elevação das aminotransferases.

Nos doentes tratados com Skyclarys, a incidência de elevações da ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN durante o tratamento foi de 29,4%, com 15,7% tendo tido elevações $\geq 5 \times$ LSN. As elevações $\geq 3 \times$ LSN foram geralmente transitórias e reversíveis, com 80% destes doentes com níveis máximos nas primeiras 12 semanas de tratamento. Nenhum destes doentes tinha níveis de ALT ou AST $\geq 3 \times$ LSN quando da visita de saída do estudo. Os valores médios diminuíram geralmente para os valores observados no início do estudo com a continuação do tratamento ou após a interrupção da terapêutica. Nenhum doente apresentou uma elevação concomitante da bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN.

Elevação do BNP

No estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, foram observados aumentos nas avaliações laboratoriais do BNP em doentes tratados com Skyclarys. Os valores médios do BNP estavam elevados na semana 4 e permaneceram elevados até à semana 48, com elevações máximas médias na semana 24. Os valores médios do BNP permaneceram abaixo do LSN (< 100 pg/ml). Um total de 13,7% dos doentes tratados com Skyclarys teve um aumento do BNP em relação ao início do estudo e um BNP acima do LSN (100 pg/ml), em comparação com 3,8% dos doentes que receberam placebo; 3,9% dos doentes tiveram valores do BNP que excederam 200 pg/ml durante o tratamento. Não houve descontinuações devido à elevação do BNP.

Anomalias lipídicas

Entre os doentes tratados com Skyclarys no estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, foi notificada hipertrigliceridemia em 3,9% dos doentes, foi notificado um aumento da lipoproteína de muito baixa densidade em 3,9% dos doentes e foi notificada hipercolesterolemia em 2,0% dos doentes. Na semana 48, o LDL médio aumentou em, aproximadamente, 25 mg/dl e o HDL médio diminuiu, aproximadamente, 5 mg/dl no grupo de tratamento de Skyclarys. Após a descontinuação de Skyclarys, os níveis médios de LDL e de HDL voltaram aos valores observados no início do estudo.

Diminuição do peso

No estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, foi notificada uma diminuição do peso em 2,0% dos doentes tratados com Skyclarys e em 1,9% dos doentes tratados com placebo. Não foram notificadas quaisquer reações adversas graves ou descontinuações devido a uma diminuição do apetite ou perda de peso em qualquer um dos grupos de tratamento.

Observou-se uma diminuição do peso corporal após a semana 24. A diminuição média de peso em relação ao início do estudo foi de 1,35 kg (DP de 3,585 kg) no grupo de Skyclarys e o aumento médio de peso em relação ao início do estudo foi de 1,17 kg (DP de 4,108 kg) no grupo do placebo, após 48 semanas de tratamento. Dos doentes com um IMC no início do estudo < 25 kg/m² em ambos os grupos de tratamento (Skyclarys, n=37; placebo, n=37), observou-se uma perda de peso de, pelo menos, 5% desde o início do estudo em 32,4% dos doentes tratados com Skyclarys *versus* 2,7% dos doentes tratados com placebo.

População pediátrica

Tendo por base a avaliação de Skyclarys nos ensaios aleatorizados, controlados com placebo, o perfil de segurança de Skyclarys em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 16 e os 18 anos (n=24) foi consistente com o perfil de segurança nos doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para Skyclarys. Nos doentes que tenham uma sobredosagem, monitorizar cuidadosamente e providenciar tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX25

Mecanismo de ação

Desconhece-se o mecanismo preciso pelo qual omaveloxolona exerce o seu efeito terapêutico em doentes com ataxia de Friedreich. Demonstrou-se que omaveloxolona ativa a via do fator Nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) *in vitro* e *in vivo*, em animais e seres humanos. A via do Nrf2 está envolvida na resposta celular ao stress oxidativo. Existem evidências substanciais de que os níveis e a atividade do Nrf2 são suprimidos nas células dos doentes com ataxia de Friedreich.

Efeitos farmacodinâmicos

Omaveloxolona liga-se à proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch (Keap1), uma proteína que regula a atividade do Nrf2. A ligação à Keap1 permite a translocação nuclear do Nrf2 e a transcrição dos seus genes alvo. Em fibroblastos isolados de doentes com ataxia de Friedreich, demonstrou-se que omaveloxolona restaura os níveis da proteína Nrf2 e aumenta a atividade do Nrf2. Omaveloxolona também demonstrou resgatar a disfunção mitocondrial e restaurar o equilíbrio *redox* nestas células, assim como nos neurónios de modelos de ratinhos de ataxia de Friedreich. Observaram-se evidências de atividade farmacodinâmica em doentes tratados com omaveloxolona, com alterações dependentes da dose nos produtos dos genes alvo do Nrf2, na ferritina e GGT séricas, em todo o intervalo de dose de 20 mg a 300 mg. Os doentes que receberam 160 mg de omaveloxolona geralmente mostraram o maior aumento em relação ao valor no início do estudo para estes marcadores séricos.

Efeito da omaveloxolona no intervalo QT

Num estudo TQTc aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e ativo, com cruzamento de 3 braços, em indivíduos saudáveis, a omaveloxolona e os seus principais metabolitos (M17 e M22), administrados isoladamente ou em associação, não causaram um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc, uma vez que a estimativa do limite superior do IC 90% bilateral esteve abaixo do limiar regulamentar de preocupação de 10 msec. A C_{max} média da omaveloxolona de 319,4 ng/ml no estudo foi 4,5 vezes o valor previsto da C_{max} média no estado estacionário (71,5 ng/ml),

em doentes com ataxia de Friedreich, o que abrange o pior cenário, em termos de exposição clínica, de um aumento de 4,5 vezes a C_{max} , se a omaveloxolona for administrada com alimentos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Skyclarys foram avaliadas como tratamento para a ataxia de Friedreich em duas partes de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (Estudo 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) e num estudo de extensão, aberto, a decorrer, com doentes do Estudo 1.

Estudo 1 Parte 2

O Estudo 1 Parte 2 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que avaliou a segurança e a eficácia de Skyclarys em doentes com ataxia de Friedreich durante 48 semanas de tratamento. Um total de 103 doentes, incluindo 24 adolescentes, foram aleatorizados (1:1) para Skyclarys 150 mg/dia (N=51) ou placebo (N=52). Os doentes eram excluídos do Estudo 1 se tivessem níveis de BNP > 200 pg/ml antes da entrada no estudo ou antecedentes de doença cardíaca lateral esquerda clinicamente significativa e/ou doença cardíaca clinicamente significativa, com exceção de cardiomiopatia ligeira a moderada associada à ataxia de Friedreich. Adicionalmente, os doentes eram excluídos do Estudo 1 se tivessem antecedentes de doença hepática clinicamente significativa (por ex., fibrose, cirrose, hepatite) ou desvios clinicamente relevantes nas análises laboratoriais na seleção, incluindo a ALT e/ou a AST > 1,5 vezes LSN, bilirrubina > 1,2 LSN, fosfatase alcalina > 2 vezes LSN ou albumina < limite inferior do normal (LIN). A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado de pé cavo. A população com pé cavo foi definida como tendo uma perda do apoio lateral e foi determinada caso fosse possível ver-se a luz de uma lanterna sob o arco do pé do doente quando descalço e suportando o peso do seu corpo. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a alteração na pontuação da Escala de Classificação de Ataxia de Friedreich modificada (*modified Ataxia de Friedreich Rating Scale* - mFARS) em comparação com o placebo na semana 48 para os doentes sem pé cavo (i.e., o conjunto de análise completo [CAC]; n=82). A mFARS é uma ferramenta de avaliação clínica para avaliar a função do doente, que consiste em 4 domínios para avaliar a função bulbar, a coordenação dos membros superiores, a coordenação dos membros inferiores e a estabilidade na posição em pé. A mFARS tem uma pontuação máxima de 99, na qual uma pontuação menor na mFARS significa um compromisso físico menor. No CAC, 53,7% eram do sexo masculino. A idade média era de 23,9 anos aquando da entrada para o estudo e a idade média do início da ataxia de Friedreich era de 15,5 anos. As pontuações na mFARS e nas Atividades da Vida Diária da Ataxia de Friedreich (*Ataxia de Friedreich-Activities of Daily Living* - FA-ADL) foram de 39,83 e de 10,29 pontos, respetivamente. O comprimento médio das repetições de GAA1 foi de 714,8. Aquando da entrada no estudo, 92,7% dos doentes eram ambulantes, 37,8% tinham antecedentes de cardiomiopatia e 2,4% tinham antecedentes de diabetes mellitus.

O tratamento com Skyclarys melhorou significativamente as pontuações na mFARS, com uma diferença da média dos mínimos quadrados de -2,41 (erro padrão de 0,955) em relação ao placebo (p=0,0138) (Tabela 3). Todos os componentes da avaliação da mFARS, incluindo a capacidade de engolir (bulbar), a coordenação dos membros superiores, a coordenação dos membros inferiores e a estabilidade na posição em pé, favoreceram Skyclarys em relação ao placebo.

Tabela 3 Estudo 1 Parte 2: Resultados da mFARS (CAC)

	Skyclarys (N=40)	Placebo (N=42)
Total da mFARS		
Início do estudo		
N	40	42
Média (DP)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Semana 48		
N	34	41
Média (DP)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)

	Skyclarys (N=40)	Placebo (N=42)
Alteração na semana 48 em relação ao início do estudo		
Média dos MQ (EP)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Diferença da média dos MQ (EP)	-2,41 (0,955)	-
Valor de <i>p</i> vs. placebo	0,0138	

Abreviaturas: CAC=conjunto de análise completo; MQ=mínimos quadrados; mFARS=escala de classificação da ataxia de Friedreich modificada.

Nota: as pontuações da mFARS podem variar entre 0 e 99 pontos. Em cada secção da mFARS, a pontuação mínima é 0. A pontuação máxima para cada secção é a seguinte: 11 pontos para a função bulbar, 36 pontos para a coordenação dos membros superiores, 16 pontos para a coordenação dos membros inferiores e 36 pontos para a estabilidade na posição em pé.

Em toda a população aleatorizada (N=103), que incluiu todos os doentes independentemente do estado de pé cavo, Skyclarys melhorou as pontuações na mFARS em relação ao placebo, com uma diferença da média dos mínimos quadrados de -1,94 (erro padrão de 0,894) (*p* nominal=0,0331).

Em análises exploratórias de subgrupos, as estimativas pontuais para as alterações na mFARS favoreceram consistentemente Skyclarys em relação ao placebo em todos os subgrupos, com base na idade no início do estudo, estado ambulante e comprimento das repetições de GAA1 (Tabela 4).

Tabela 4 Estudo 1 Parte 2: Alteração na mFARS na Semana 48 nos subgrupos (CAC)

Subgrupo	Diferença da média dos mínimos quadrados ^a (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Idade		
< 18 anos (n=20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 anos (n=62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Comprimento das repetições de GAA1 ≥ 675		
Sim (n=39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Não (n=28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Estado ambulatorio		
Não ambulatorio (n=6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ambulatorio (n=76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; CAC=conjunto de análise completo; comprimento das repetições de GAA1=comprimento das repetições de trinucleotídeos no alelo GAA1 composto por 1 guanina e 2 adeninas; mFARS=escala de classificação da ataxia de Friedreich modificada.

^a A diferença da média dos mínimos quadrados consiste em Skyclarys - placebo.

Apesar de o Estudo 1 não ter a potência para detetar uma diferença nos parâmetros de avaliação secundários chave - a Impressão Global de Alteração por parte do Doente (*Patient Global Impression of Change* - PGIC) e a Impressão Global de Alteração Clínica (*Clinical Global Impression of Change* - CGIC) - as pontuações da PGIC e da CGIC na semana 48 melhoraram numericamente nos doentes tratados com Skyclarys em relação ao placebo na população de análise primária (diferença da média dos mínimos quadrados [MQ] na PGIC = -0,43; diferença da média dos MQ na CGIC = -0,13). Além disso, o tratamento dos doentes com Skyclarys resultou numa melhoria numérica das pontuações da FA-ADL em relação ao placebo, com uma diferença da média dos MQ de -1,30 pontos (erro padrão=0,629).

Numa análise *post hoc*, com correspondência em termos de predisposição, de um tratamento aberto de longa duração com Skyclarys, os doentes tratados com Skyclarys tiveram uma pontuação na mFARS mais baixa ao fim de 3 anos, em comparação com um grupo com antecedentes naturais correspondentes. Esta análise exploratória deve ser interpretada com precaução dadas as limitações dos dados recolhidos fora de um grupo de estudo controlado, que poderá ser sujeito a confundimento.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Skyclarys na população pediátrica com idades entre os 2 e os 16 anos para o tratamento da ataxia de Friedreich (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Omaveloxolona foi absorvida após a administração oral em indivíduos saudáveis em jejum com as concentrações plasmáticas máximas tipicamente observadas 7 a 14 horas após a dose. Os doentes com ataxia de Friedreich demonstraram uma absorção 2,3 vezes mais rápida de omaveloxolona do que os indivíduos saudáveis em jejum.

A coadministração de uma refeição com um elevado teor de gordura resultou num pequeno aumento (1,15 vezes) na área sob a curva da concentração plasmática vs. tempo desde o tempo 0 extrapolado até ao infinito ($AUC_{0-\infty}$), mas causou um aumento de 4,5 vezes na C_{max} em comparação com as condições em jejum. Recomenda-se que Skyclarys seja tomado sem alimentos.

A C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ de omaveloxolona foram semelhantes quando o conteúdo das cápsulas foi polvilhado sobre puré de maçã ou quando foi administrado na forma de cápsulas intactas. O tempo mediano para atingir a C_{max} (t_{max}) de omaveloxolona foi encurtado de, aproximadamente, 10 horas para 6 horas quando polvilhado sobre puré de maçã (ver secção 4.2).

A biodisponibilidade absoluta ou relativa de omaveloxolona não foi determinada.

Linearidade/não linearidade

A exposição plasmática total de omaveloxolona (AUC) aumentou de uma forma dependente da dose e proporcional à dose, mas a C_{max} aumentou de um modo menos do que proporcional à dose em indivíduos saudáveis em jejum.

Distribuição

A ligação de omaveloxolona às proteínas do plasma humano é de 97%. Omaveloxolona mostra uma permeabilidade membranar baixa a moderada. A média do volume aparente de distribuição é de 7361 l (105 l/kg).

Distribuição no leite humano

A distribuição de omaveloxolona no leite humano foi estudada num grupo de 12 mulheres saudáveis a amamentar, após a administração oral de uma dose única de 150 mg. Os resultados indicam que os lactentes amamentados poderão ser expostos a uma pequena fração da dose do adulto, com uma média geométrica da dose diária no lactente de 0,0076 mg/kg/dia, resultando numa média geométrica da dose relativa no lactente de 0,37%.

A amamentação não alterou o perfil farmacocinético da omaveloxolona em mulheres a amamentar. A ligação da omaveloxolona às proteínas do plasma nesta população foi de 98,4%.

Biotransformação

Após uma dose única oral de [^{14}C]-omaveloxolona administrada a indivíduos saudáveis do sexo masculino, verificou-se que a omaveloxolona é eliminada por metabolismo através da CYP3A4 originando uma série de 30 metabolitos, dos quais 7 metabolitos foram quantificados e identificados. Os metabolitos M22 e M17 eram metabolitos plasmáticos importantes, responsáveis por 18,6% e 10,9% da radioatividade plasmática total, respetivamente. Os outros metabolitos eram de menor

relevância, cada um responsável por menos de 10% da exposição da radioatividade total no plasma. Nenhum dos metabolitos tem uma atividade farmacológica significativa.

Eliminação

Após uma dose única oral de omaveloxolona radiomarcada administrada a indivíduos saudáveis do sexo masculino, aproximadamente 92,5% da radioatividade administrada foi recuperada num período de colheita de 528 horas: 92,4% através das fezes e 0,1% através da urina. A maior parte (90,7%) da dose administrada foi recuperada nas fezes nas 96 horas após a administração.

A média da depuração plasmática aparente de omaveloxolona é de 109 l/h e a média da semivida terminal plasmática aparente é de 58 horas (32-94 horas).

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Efeito da idade, sexo e peso corporal na farmacocinética de omaveloxolona

As análises da farmacocinética da população indicam que não existe um efeito clinicamente significativo da idade (16-71 anos), sexo ou peso corporal na farmacocinética de omaveloxolona, não sendo necessários quaisquer ajustes posológicos com base nestes fatores.

Doentes com compromisso renal

A análise da farmacocinética da população confirmou que valores da taxa de filtração glomerular estimada ≥ 63 ml/min/1,73 m² não tiveram um efeito significativo na farmacocinética de omaveloxolona. Desconhece-se o efeito do compromisso renal moderado ou grave na farmacocinética de omaveloxolona.

Doentes com compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de Child-Pugh), a depuração de omaveloxolona foi reduzida, resultando numa exposição plasmática mais elevada de omaveloxolona. Os indivíduos com compromisso hepático moderado exibiram um aumento de até 65% na AUC e um aumento de 83% na C_{max} em comparação com indivíduos com uma função hepática normal. Em indivíduos com compromisso hepático grave, a AUC de omaveloxolona aumentou em 117% em comparação com indivíduos com uma função hepática normal. Contudo, os dados em indivíduos com compromisso hepático grave são limitados. Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), não houve qualquer alteração na AUC e apenas um aumento de 29% na C_{max}. A dose recomendada em doentes com compromisso hepático está descrita na secção 4.2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e potencial para genotoxicidade.

Toxicidade de dose repetida

Em ratos, a administração de omaveloxolona esteve associada a lesão renal irreversível (degeneração/regeneração renal tubular multifocal acompanhada de proteinúria), em ratos com níveis de dose clinicamente relevantes, após 28 dias de exposição oral diária durante 6 meses. Adicionalmente, observou-se hiperplasia reversível do trato GI (estômago anterior, esófago, laringe) logo após 28 dias de administração da dose, até 6 ou 9 meses em ratos e macacos, respetivamente. Num rato macho do grupo de dose elevada, aos 6 meses de administração da dose, a hiperplasia do epitélio escamoso esteve associada a carcinoma das células escamosas que envolvem o estômago não glandular e glandular.

Genotoxicidade

Com base num painel de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*, considera-se que a omaveloxolona apresenta baixo potencial genotóxico.

Carcinogenicidade

A omaveloxolona não foi carcinogénica num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos rasH2 machos e fêmeas, com exposições sistémicas de AUC de 14,6 e 54,5 vezes observadas em seres humanos a receber a dose máxima recomendada em humanos (*maximum recommended human dose* - MRHD). Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo com omaveloxolona administrada ao longo de 85 e 87 semanas, em ratos fêmeas e machos, revelou neoplasias no fígado (ductos biliares: colangioma e colangiocarcinoma), na glândula mamária (adenocarcinoma e sarcoma), nos testículos (adenoma das células de Leydig) e no reto (papilomas das células escamosas), com níveis de dose ≥ 1 mg/kg, o que corresponde a um nível de exposição inferior a 1 vez a exposição plasmática clínica com a MRHD. Desconhece-se atualmente a relevância para o ser humano.

Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

A omaveloxolona, administrada em doses orais de 1, 3 e 10 mg/kg/dia a ratos macho durante 28 dias antes do acasalamento e durante o período de acasalamento e a ratos fêmea desde os 14 dias antes do acasalamento, durante o acasalamento e até ao dia 7 de gestação, não alterou a fertilidade masculina ou feminina. Contudo, ocorreu perda embrionária pré e pós-implantação, reabsorções e uma diminuição no número de embriões viáveis com a dose correspondente a, aproximadamente, 6 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MHRD), com base na exposição sistémica. Não ocorreram efeitos na perda pré e pós-implantação com, aproximadamente, 2 vezes a MHRD, com base na exposição sistémica.

Desenvolvimento embriofetal

Num estudo de toxicidade embriofetal em ratos, não foi detetada toxicidade materna ou anomalias embriofetais em ratos numa dose oral correspondente a, aproximadamente, 6 vezes a MHRD, com base na exposição sistémica. Contudo, com doses que atingiram níveis de exposição 19 vezes a MHRD, foi observada perda pós-implantação, reabsorções, assim como, diminuições no número de fetos viáveis, tamanho das ninhadas e peso corporal fetal em ratos. A avaliação embriofetal em coelhos demonstrou toxicidade materna que foi associada a partos precoces e a interrupções da gestação, assim como, baixo peso corporal fetal a um nível de dose correspondente a exposições mais baixas (0,7 vezes) em comparação com a MHRD; contudo, no mesmo estudo, não foram observadas quaisquer malformações fetais com, aproximadamente, 1,4 vezes a MHRD, com base na exposição sistémica.

Desenvolvimento pré- e pós-natal

Numa avaliação pré- e pós-natal em ratos, a administração de omaveloxolona durante o período da organogénese até o aleitamento, com doses de 1, 3 e 10 mg/kg/dia, foi associada a um aumento da percentagem das ninhadas com nados-mortos, redução da sobrevivência da primeira geração de crias e uma diminuição dos pesos corporais médios das crias. Foi observada uma diminuição da função reprodutiva (redução dos números médios de corpos lúteos e locais de implantação) nas fêmeas F1, assim como um atraso na maturação sexual em machos F1 com um nível de dose, aproximadamente, 6 vezes a MHRD, com base na exposição sistémica. Não foram observadas reações adversas com uma dose de, aproximadamente, 2 vezes a MHRD, com base na exposição sistémica. Foram observados aumentos dependentes da dose nas concentrações plasmáticas de omaveloxolona nas crias, devido à excreção de omaveloxolona no leite. Os efeitos foram diretamente associadas à exposição à omaveloxolona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amido de milho pré-gelatinizado
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra

Invólucro da cápsula

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Azul brilhante FCF (E133)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Goma laca (E904)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade com fecho de polipropileno selado por indução com folha de alumínio resistente à abertura por crianças.

Apresentação de 90 cápsulas.
Apresentação de 270 (3 embalagens de 90) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de fevereiro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM COM 1 FRASCO****NOME DO MEDICAMENTO**

Skyclarys 50 mg cápsulas
omaveloxolona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/23/1786/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM COM 3 FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skyclarys 50 mg cápsulas
omaveloxolona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

270 (3 embalagens de 90) cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1786/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA TODAS AS APRESENTAÇÕES****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skyclarys 50 mg cápsulas
omaveloxolona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Skyclarys 50 mg cápsulas omaveloxolona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Skyclarys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Skyclarys
3. Como tomar Skyclarys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Skyclarys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Skyclarys e para que é utilizado

O que é Skyclarys?

Skyclarys contém a substância ativa omaveloxolona, que ativa uma proteína específica, Nrf2, no seu corpo.

Para que é utilizado Skyclarys?

Skyclarys é utilizado para tratar adultos e adolescentes com, pelo menos, 16 anos de idade que têm ataxia de Friedreich, uma doença neurodegenerativa do movimento. A ataxia de Friedreich é uma doença hereditária rara que causa danos progressivos no seu sistema nervoso e problemas de movimento.

Como atua Skyclarys?

A proteína chamada Nrf2 no seu corpo tem um papel chave na gestão do stress oxidativo (uma afeção que pode danificar células no seu corpo) e tem um papel protetor contra doenças neurodegenerativas. Nos doentes com ataxia de Friedreich, a atividade do Nrf2 é reduzida. Skyclarys ativa o Nrf2 de modo a que possa controlar o stress oxidativo.

Num ensaio clínico, os doentes tratados com Skyclarys tiveram uma pontuação melhor nos testes da função neurológica do que os doentes que foram tratados com uma substância inativa.

2. O que precisa de saber antes de tomar Skyclarys

Não tome Skyclarys se tem alergia à omaveloxolona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Skylarys:

- Se tem problemas com o seu fígado, o seu médico poderá decidir alterar a dose ou não iniciar o tratamento com Skylarys.
- Informe o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar antes de iniciar Skylarys.

O seu médico irá verificar o quão bem o seu fígado está a funcionar e irá verificar o nível do seu colesterol antes de começar a tomar Skylarys. O seu médico irá também verificar o seu nível de BNP (peptídeo natriurético de tipo B, uma análise ao sangue para despistar problemas cardíacos) antes de começar a tomar Skylarys.

Fale com o seu médico enquanto estiver a tomar Skylarys

Contacte o seu médico imediatamente se tiver um aumento súbito de peso, inchaço das pernas, tornozelos ou pés, ou falta de ar, os quais podem ser sinais ou sintomas de problemas cardíacos, enquanto estiver a tomar Skylarys. O seu médico irá decidir quanto ao seu tratamento e se Skylarys deverá ser continuado.

Fale com o seu médico se tiver quaisquer reações de hipersensibilidade (uma reação alérgica ou do tipo alérgica que possa incluir erupção na pele com comichão e erupção na pele).

O seu médico irá verificar as suas análises ao sangue, enquanto estiver a tomar Skylarys. Isto incluirá análises ao sangue específicas do fígado para ver como é que o seu fígado está a funcionar enquanto estiver a tomar Skylarys. O seu médico irá decidir se deverá descontinuar Skylarys se o seu fígado desenvolver problemas. Outras análises ao sangue que o seu médico fará irão verificar o colesterol e o BNP depois de iniciar Skylarys.

Informe o seu médico se perder peso com Skylarys.

Crianças e adolescentes

Não dê Skylarys a crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade, pois o mesmo ainda não foi estudado neste grupo de doentes.

Outros medicamentos e Skylarys

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos poderão afetar o modo como Skylarys atua. Além disso, Skylarys poderá afetar o modo como alguns medicamentos atuam.

Certos medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Skylarys porque aumentam os níveis de Skylarys no sangue. Alguns destes medicamentos incluem:

- itraconazol, fluconazol ou cetoconazol (medicamentos antifúngicos utilizados para tratar algumas infeções fúngicas)
- ciclosporina (um medicamento utilizado após um transplante de órgãos)
- ciprofloxacina ou claritromicina (antibióticos utilizados para infeções bacterianas)
- fluvoxamina (um antidepressivo conhecido como inibidor seletivo da recaptação da serotonina [ISRS])

Se o seu médico lhe receitar um destes medicamentos, a sua dose de Skylarys poderá ser reduzida para prevenir efeitos indesejáveis quando tomar ambos os fármacos ao mesmo tempo.

Certos medicamentos poderão reduzir o quão bem Skylarys atua ao diminuir a quantidade de Skylarys no sangue. Alguns destes medicamentos incluem:

- hipericão (um medicamento à base de plantas utilizado para a depressão ligeira)
- rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (utilizados para tratar a epilepsia)
- efavirenz (medicamento utilizado para o VIH)

Skyclarys poderá reduzir o quão bem outros medicamentos atuam ao diminuir a quantidade destes medicamentos no sangue. Alguns destes medicamentos incluem:

- midazolam (utilizado como um sedativo e para tratar a agitação grave)
- repaglinida (um medicamento para controlar a diabetes tipo II)
- rosuvastatina (uma estatina, um medicamento utilizado para reduzir as gorduras prejudiciais)
- contraceptivos hormonais (um tipo de método contraceptivo que utiliza hormonas para prevenir a gravidez, tal como a pílula, sistema transdérmico ou anel)

Fale com o seu médico se estiver a tomar quaisquer medicamentos, em particular, aqueles mencionados acima, uma vez que poderão afetar o modo como Skyclarys ou outros medicamentos atuam.

Skyclarys com alimentos e bebidas

Evite consumir toranja ou sumo de toranja enquanto estiver a tomar Skyclarys.

Gravidez

Não deve tomar Skyclarys se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Informe o seu médico imediatamente se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Skyclarys.

Contraceção

A utilização de Skyclarys pode reduzir a eficácia da contraceção hormonal. Deve utilizar um método contraceptivo diferente, tal como um DIU (dispositivo intrauterino) não hormonal ou contraceptivos de barreira, tais como preservativos. Deve utilizar um método contraceptivo fiável durante o tratamento com Skyclarys e até 28 dias após a cessação do tratamento com Skyclarys. Fale com o seu médico sobre o método contraceptivo mais adequado para si.

Amamentação

Skyclarys passa para o leite materno. Deverá falar com o seu médico sobre os riscos e benefícios de tomar Skyclarys durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes poderão sentir-se cansados depois de tomar este medicamento. Se se sentir cansado depois de tomar Skyclarys, evite conduzir e utilizar máquinas.

Skyclarys contém uma quantidade insignificante de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Skyclarys

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 150 mg (3 cápsulas), uma vez por dia.

Tomar Skyclarys

- Tome as cápsulas com o estômago vazio, pelo menos, uma hora antes ou duas horas depois de comer.
- Tome as cápsulas aproximadamente à mesma hora durante o dia.
- Engula as cápsulas inteiras com um copo de água.
- Se não conseguir engolir as cápsulas inteiras, abra-as e polvilhe todo o conteúdo sobre 2 colheres de sopa de puré de maçã. Tem de comer toda a mistura de puré de maçã/medicamento imediatamente depois de a preparar. Não conserve a mistura de puré de maçã/medicamento para utilização futura.

Se tiver problemas com o seu fígado, o seu médico poderá decidir alterar a dose ou não iniciar o tratamento com Skyclarys.

Alguns medicamentos poderão causar efeitos indesejáveis quando tomados ao mesmo tempo que Skyclarys. Se o seu médico lhe receitar um destes medicamentos enquanto estiver a tomar Skyclarys, o seu médico poderá reduzir a dose de Skyclarys para prevenir efeitos indesejáveis ao tomar ambos os fármacos ao mesmo tempo.

Se vomitar depois de tomar a sua dose habitual, **não** tome cápsulas de substituição. Tome as cápsulas no dia seguinte, conforme habitual.

Se tomar mais Skyclarys do que deveria

Se tomar mais Skyclarys do que o seu médico lhe receitou, fale com um médico imediatamente. Leve este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Skyclarys

Se não tomar uma dose de Skyclarys, tome a dose seguinte no dia seguinte, conforme habitual. **Não** tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Skyclarys

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis com Skyclarys poderão ser ou tornar-se graves

Fale com o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- problemas digestivos. Poderá ter sintomas tais como
 - náuseas (enjoo)
 - diarreia
 - vómitos
 - dor de estômago
 - diminuição de peso

Se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis, fale com o seu médico.

Com base nas suas análises ao sangue, o seu médico poderá dizer-lhe que tem:

- as enzimas do fígado elevadas no seu sangue (muito frequentes, podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)
- o BNP aumentado (um marcador de problemas cardíacos); (frequentemente, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- alterações no colesterol e triglicéridos no seu sangue (frequentemente, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

O seu médico irá decidir sobre o tratamento e se Skyclarys deverá ser continuado.

Outros efeitos indesejáveis possíveis de Skyclarys

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça
- cansaço
- dores de garganta
- dores de costas
- espasmos musculares
- gripe

- diminuição do apetite
- hipersensibilidade (uma reação alérgica ou do tipo alérgica que poderá incluir erupção na pele com comichão e erupção na pele)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecção do trato urinário (infecção das estruturas que transportam a urina, ITU)
- dores de período nas mulheres (dores menstruais)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Skylarys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Se a cápsula for aberta e misturada com puré de maçã, tem de comer toda a mistura de puré de maçã/medicamento imediatamente depois de a fazer. Ver secção 3, Tomar Skylarys.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Skylarys

- A substância ativa é omaveloxolona.
- Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona.
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra
Invólucro da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio (E171), Azul Brilhante FCF (E133), óxido de ferro amarelo (E172)
Tinta de impressão: goma laca (E904), dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Skylarys e conteúdo da embalagem

Skylarys 50 mg cápsulas são compostas por um corpo verde-claro opaco, com a impressão “RTA 408” a tinta branca e uma tampa azul com a impressão “50” a tinta branca.

Skylarys 50 mg está disponível numa embalagem contendo 90 cápsulas e numa embalagem de 3 frascos, cada um contendo 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Fabricante(s)

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Espanha

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.