ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skyclarys 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține omaveloxolonă 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă opacă cu inscripția „RTA 408” imprimată cu cerneală albă pe corpul de culoare verde-deschis și inscripția „50” imprimată cu cerneală albă pe capacul albastru. Capsulele (mărimea 0) au o lungime de 21,7 ± 0,3 mm, iar diametrul exterior al capacului este de 7,64 ± 0,06 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Skyclarys este indicat în tratamentul ataxiei Friedreich la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Omaveloxolona trebuie inițiată și supravegheată de către medici cu experiență în tratamentul pacienților cu ataxie Friedreich.

<u>Doze</u>

Doza recomandată este de 150 mg de omaveloxolonă (3 capsule a 50 mg fiecare) o dată pe zi.

Medicamentul pierdut prin emeză nu trebuie înlocuit cu o doză suplimentară.

În cazul în care o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată ca de obicei în ziua următoare. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Modificările dozei în contextul tratamentului concomitent

Dozele recomandate în cazul utilizării concomitente a omaveloxolonei cu inhibitori sau inductori puternici sau moderați ai citocromului P450 (CYP) 3A4 sunt descrise în Tabelul 1 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 1: Modificări ale dozei de omaveloxolonă recomandate în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A4

Clasa medicamentului concomitent	Recomandări de doze
Inhibitor puternic al CYP3A4	Se recomandă evitarea utilizării concomitente. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată: • Se reduce doza de Skyclarys la 50 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse. • În cazul apariției de reacții adverse, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie oprită.
Inhibitor moderat al CYP3A4	Se recomandă evitarea utilizării concomitente. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată: • Se reduce doza de Skyclarys la 100 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse. • În cazul apariției de reacții adverse, doza de Skyclarys se reduce suplimentar la 50 mg o dată pe zi.

Vârstnici
Nu este necesară nicio ajustare a dozei pe baza vârstei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Doza trebuie redusă la 100 mg o dată pe zi, cu monitorizare atentă pentru decelarea reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Trebuie luată în considerare scăderea la 50 mg o dată pe zi în cazul apariției de reacții adverse.

Administrarea medicamentului trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Efectul insuficienței renale moderate și severe asupra farmacocineticii omaveloxolonei nu a fost studiat (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Skyclarys la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

<u>Mod de administrare</u>

Acest medicament este pentru administrare orală.

Omaveloxolona trebuie administrată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după o masă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Capsulele Skyclarys trebuie înghițite întregi.

În cazul pacienților care nu pot înghiți capsule întregi, capsulele Skyclarys pot fi deschise, iar întregul conținut poate fi presărat pe 2 linguri de piure de mere. Pacienții trebuie să consume tot amestecul de

medicament/aliment imediat, pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după o masă. Acesta nu trebuie păstrat pentru utilizare ulterioară (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Creșterea valorilor aminotransferazelor

Tratamentul cu omaveloxolonă în studiile clinice la pacienții cu ataxie Friedreich a fost asociat cu creșteri ale valorilor alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST) (vezi pct. 4.8). Au fost raportate creșteri sub tratament ale valorilor aminotransferazelor de ≥ 3 × limita superioară a normalului (LSN) la 29,4% dintre pacienți, valorile maxime apărând la majoritatea pacienților în primele 12 săptămâni de tratament. Creșterile inițiale au fost urmate de o tendință de normalizare.

ALT, AST și bilirubina trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului cu omaveloxolonă, lunar în primele 3 luni de tratament și ulterior periodic, conform indicațiilor clinice. În cazul unei creșteri a valorilor ALT sau AST la > 5 × LSN, administrarea omaveloxolonei trebuie oprită imediat, iar testele funcției hepatice trebuie repetate cât mai curând posibil. Dacă anomaliile valorilor de laborator se stabilizează sau se remit, se poate reîncepe administrarea omaveloxolonei. În cazul unei creșteri a valorilor ALT sau AST la > 3 × LSN și a valorilor bilirubinei la > 2 × LSN, administrarea omaveloxolonei trebuie oprită imediat, iar testele funcției hepatice trebuie repetate. Testarea trebuie continuată, după caz. La stabilizarea sau remiterea rezultatelor anormale ale testelor de laborator, administrarea Skyclarys poate fi reluată cu o frecvență adecvată a monitorizării funcției hepatice.

Interacțiuni medicamentoase

Omaveloxolona este metabolizată în principal prin intermediul izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 poate crește semnificativ expunerea sistemică la omaveloxolonă (vezi pct. 4.5). În cazul în care administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 este inevitabilă, trebuie luată în considerare reducerea dozei de omaveloxolonă, cu monitorizare (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a omaveloxolonei cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 poate scădea semnificativ expunerea la omaveloxolonă (vezi pct. 4.5), ceea ce poate reduce eficacitatea omaveloxolonei. Pacienții tratați cu omaveloxolonă trebuie avertizați să evite utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 în timpul administrării de omaveloxolonă. Dacă este posibil, trebuie luate în considerare medicamente alternative (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Rezultate anormale ale lipidelor

Tratamentul cu omaveloxolonă a fost asociat cu creșteri ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate mică (LDL) și scăderi ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare (HDL). Parametrii lipidici trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu omaveloxolonă și trebuie monitorizați periodic în timpul tratamentului. Rezultatele anormale ale lipidelor trebuie tratate în conformitate cu ghidurile clinice standard.

Creșterea valorilor peptidului natriuretic de tip B (BNP)

Tratamentul cu omaveloxolonă a fost asociat cu creșteri ale valorilor BNP, dar fără o creștere concomitentă a tensiunii arteriale sau evenimente asociate de supraîncărcare lichidiană sau insuficiență cardiacă congestivă. În Studiul 1, un total de 13,7% dintre pacienții tratați cu Skyclarys au prezentat o creștere față de momentul inițial a valorilor BNP și valori ale BNP peste LSN (100 pg/ml), comparativ cu 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența creșterii valorilor BNP peste

200 pg/ml a fost de 3,9% la pacienții tratați cu Skyclarys. Nu este clar dacă creșterile valorilor BNP din Studiul 1 sunt asociate cu Skyclarys sau cu boala cardiacă asociată cu ataxia Friedreich.

Într-un studiu cu un compus înrudit, efectuat la pacienții diabetici cu boală renală cronică (BRC), s-a observat un exces al evenimentelor de insuficiență cardiacă cauzate de supraîncărcare lichidiană în rândul pacienților cu BRC de stadiul IV. Valorile BNP > 200 pg/ml la momentul inițial și spitalizarea anterioară pentru insuficiență cardiacă congestivă au fost identificate ca factori de risc pentru insuficiența cardiacă la pacienții cu BRC de stadiul IV, dar nu și la pacienții cu BRC de stadiul 3b.

Cardiomiopatia și diabetul zaharat sunt frecvente la pacienții cu ataxie Friedreich. Valorile BNP trebuie monitorizate înainte de tratament și periodic în timpul acestuia. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive asociate cu supraîncărcarea lichidiană, cum ar fi creșterea ponderală bruscă (≥ 1,4 kg în 1 zi sau ≥ 2,3 kg în 1 săptămână), edem periferic și dispnee. În cazul apariției semnelor și simptomelor de suprasarcină lichidiană, valorile BNP (sau NT-proBNP) trebuie monitorizate și abordate terapeutic în conformitate cu ghidurile clinice standard. Tratamentul cu Skyclarys trebuie întrerupt în timpul abordării terapeutice a supraîncărcării lichidiene. În cazul în care supraîncărcarea lichidiană nu poate fi abordată terapeutic în mod corespunzător, tratamentul cu Skyclarys trebuie întrerupt. Conform aprecierii clinice, se recomandă ferm monitorizarea mai frecventă a pacienților cu o spitalizare recentă pentru suprasolicitare lichidiană cauzată de cardiomiopatie, de BRC de stadiul IV diabetică sau de alte etiologii de fond.

Reacții de hipersensibilitate

Skyclarys este asociat cu un risc de reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie și erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8).
În cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo la 51 de pacienți tratați cu Skyclarys 150 mg/zi timp de 48 de săptămâni, categoria de frecvență a evenimentelor legate de hipersensibilitate a fost foarte frecvente (≥ 1/10). Toate evenimentele au fost non-grave și toate evenimentele raportate la participanții la care s-a administrat omaveloxolonă au fost ușoare ca severitate. Timpul mediu până la debut pentru grupul de tratament cu omaveloxolonă a fost de 135 de zile (minim: 3 zile, maxim: 360 de zile, mediană: 95 de zile). Reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie și erupții cutanate tranzitorii, au fost, de asemenea, raportate în perioada de după punerea pe piață și în cadrul altor studii clinice. În perioada de după punerea pe piață a fost raportat un caz grav de hipersensibilitate la medicament, toate evenimentele raportate în alte studii clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate, trebuie inițiate măsurile adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate.

Scădere ponderală

Tratamentul cu Skyclarys a fost asociat cu scăderi ponderale ușoare. Pacienții trebuie sfătuiți să își monitorizeze greutatea corporală cu regularitate. Pacientul trebuie evaluat suplimentar dacă apare o scădere inexplicabilă sau semnificativă din punct de vedere clinic a greutății corporale.

Skyclarys conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Omaveloxolona este un substrat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 sau de inductori ai CYP3A4 va afecta farmacocinetica omaveloxolonei.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii omaveloxolonei

Inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4
Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a Skyclarys cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a crescut aria de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC_{0-inf}) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de aproximativ 4 ori și, respectiv, de 3 ori. Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de verapamil (120 mg o dată pe zi) a crescut ASC și C_{max} de 1,24 ori și, respectiv, de 1,28 ori. Verapamilul este un inhibitor moderat cunoscut al CYP3A4 și un inhibitor al transportorului gp P. În cazul în care administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 este inevitabilă, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de Skyclarys, cu monitorizare (vezi pct. 4.2 și 4.4). Câteva exemple de inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4 sunt claritromicina, itraconazolul, ketoconazolul, ciprofloxacina, ciclosporina, fluconazolul și fluvoxamina.

Deoarece grepfrutul și sucul de grepfrut sunt inhibitori ai CYP3A4, pacienții trebuie avertizați să le evite în timpul tratamentului cu Skyclarys (vezi pct. 4.4).

Inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de omaveloxolonă și efavirenz, un inductor moderat al CYP3A4, a scăzut aria de sub curbă (ASC_{0-inf}) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 49% și, respectiv, 38%. Din cauza pierderii potențiale a eficacității, pacienții tratați cu Skyclarys trebuie avertizați să evite utilizarea de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 în timpul tratamentului cu Skyclarys și trebuie luate în considerare alternative, dacă este posibil. Câteva exemple de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 sunt carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, primidona, rifampicina, sunătoarea și efavirenz.

Efectul omaveloxolonei asupra altor medicamente

În cadrul studiilor clinice cu omaveloxolonă 150 mg la subiecți sănătoși au fost evaluate următoarele substanțe:

Substraturi ale CYP3A4
ASC a midazolamului, un substrat al CYP3A4, a fost scăzută cu aproximativ 45% la administrarea concomitentă cu omaveloxolonă, ceea ce indică faptul că omaveloxolona este un inductor slab al CYP3A4 și poate reduce expunerea la substraturile CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Skyclarys poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Pacientele trebuie sfătuite să evite administrarea concomitentă cu contraceptive hormonale combinate (de exemplu, pilulă, plasture, inel), implanturi și pilule numai cu progestativ (vezi pct. 4.6).

Substraturi ale CYP2C8
ASC a repaglinidei, un substrat al CYP2C8, a fost scăzută cu aproximativ 35% la administrarea concomitentă cu omaveloxolonă, ceea ce indică faptul că omaveloxolona este un inductor slab al CYP2C8 și poate reduce expunerea la substraturile CYP2C8.

Substraturi ale BCRP
ASC a rosuvastatinei, un substrat al BCRP și OATP1B1, a fost redusă cu aproximativ 30% atunci când a fost administrată împreună cu omaveloxolonă, ceea ce indică faptul că omaveloxolona este un inductor slab al BCRP și poate reduce expunerea la substraturile BCRP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea omaveloxolonei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Skyclarys nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pacientele trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace înainte de începerea tratamentului cu Skyclarys, în timpul tratamentului și timp de 28 de zile după oprirea tratamentului.

Skyclarys poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Pacientele trebuie sfătuite să evite administrarea concomitentă cu contraceptive hormonale combinate (de exemplu, pilulă, plasture, inel). Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie consiliate să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă (de exemplu, sistem intrauterin non-hormonal) sau un contraceptiv non-hormonal suplimentar (de exemplu, prezervative) în timpul administrării concomitente și timp de 28 de zile după oprirea administrării Skyclarys.

Alăptarea

Nu există date privind prezența omaveloxolonei în laptele uman. Omaveloxolona este prezentă în laptele de șobolan în perioada de lactație și a determinat efecte legate de tratament la descendenți (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Skyclarys nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Skyclarys asupra fertilității la om. Datele provenite de la animale nu au indicat afectarea fertilității masculilor sau femelelor părinți (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Omaveloxolona poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În urma administrării de omaveloxolonă poate apărea oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse apărute cel mai frecvent observate cu Skyclarys sunt valori crescute ale ALT și cefalee (37,3% fiecare); scădere ponderală (34,0%); greață (33,3%); valori crescute ale AST și fatigabilitate (21,6% fiecare); diaree (19,6%); durere orofaringiană (17,6%); vărsături (15,7%), dorsalgie, spasme musculare și gripă (13,7% fiecare); și scădere a apetitului (11,8%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo la 51 de pacienți tratați cu Skyclarys 150 mg/zi timp de 48 de săptămâni (expunere mediană 0,92 pacient-ani) sunt enumerate în Tabelul 2, în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10) și mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse selectate sunt descrise mai detaliat în Tabelul 2 prezentat în continuare.

Tabelul 2 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categorie de frecvență
Infecții și infestări	Gripă	Foarte frecvente
	Infecție a tractului urinar	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și erupții cutanate tranzitorii[a]	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categorie de frecvență
	Hipertrigliceridemie	Frecvente
	Valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate foarte mică	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofariangiană	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente
	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Durere în etajul abdominal superior	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale ALT	Foarte frecvente
	Valori crescute ale AST	Foarte frecvente
	Valori crescute ale GGT	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie	Foarte frecvente
	Spasme musculare	Foarte frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dismenoree	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Valori crescute ale BNP[b]	Frecvente
	Scădere ponderală[c]	Foarte frecvente

[a] Au fost raportate cazuri în perioada de după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută.
[b] Pe baza evaluărilor de laborator cu valori > 200 pg/ml.
[c] Pe baza greutății corporale măsurate în clinică, cu o pierdere ponderală sub tratament ≥ 5%.
ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; BNP=peptid natriuretic de tip B; GGT=gama-glutamiltransferază.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări gastro-intestinale
În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, au apărut greață la 33,3% dintre pacienți, diaree la 19,6% dintre pacienți, vărsături la 15,7% dintre pacienți, durere în etajul abdominal superior la 9,8% dintre pacienți și durere abdominală la 7,8% dintre pacienți. Toate evenimentele au fost evaluate ca fiind de severitate ușoară sau moderată, iar 75,8% dintre evenimente au apărut în primele 12 săptămâni de tratament.

Creșteri ale valorilor aminotransferazei
În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, reacțiile adverse de creșteri ale valorilor aminotransferazelor au inclus: valori crescute ale ALT la 37,3% dintre pacienți, valori crescute ale AST la 21,6% dintre pacienți și valori crescute ale gama-glutamiltransferazei (GGT) la 5,9% dintre pacienți. Întreruperi ale tratamentului din cauza creșterilor aminotransferazei au avut loc la 11,8% din totalul pacienților tratați cu Skyclarys. Un pacient (2%) a oprit administrarea din cauza creșterii aminotransferazei, conform protocolului.

La pacienții tratați cu Skyclarys, incidența creșterilor ALT sau AST ≥ 3 × LSN sub tratament a fost de 29,4%, iar 15,7% au înregistrat creșteri ≥ 5 × LSN. Creșterile ≥ 3 × LSN au fost în general tranzitorii și reversibile, 80% dintre acești pacienți înregistrând niveluri maxime în primele 12 săptămâni de tratament. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut niveluri de ALT sau AST ≥ 3 × LSN la vizita de retragere a tratamentului. Valorile medii au scăzut, în general, spre valorile inițiale odată cu

continuarea tratamentului sau după întreruperea acestuia. Niciun pacient nu a prezentat o creștere concomitentă a bilirubinei totale > 1,5 × LSN.

Creșterea valorilor BNP
În studiul randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, au fost observate creșteri ale evaluărilor de laborator ale BNP la pacienții tratați cu Skyclarys. Valorile medii ale BNP au fost crescute în Săptămâna 4 și au rămas crescute până în Săptămâna 48, cu creșteri medii de vârf în Săptămâna 24. Valorile medii ale BNP s-au menținut sub LSN (< 100 pg/ml). Un total de 13,7% dintre pacienții tratați cu Skyclarys au prezentat o creștere față de momentul inițial a valorilor BNP și valori ale BNP peste LSN (100 pg/ml), comparativ cu 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; 3,9% dintre pacienți au avut valori ale BNP care au depășit 200 pg/ml în timpul tratamentului. Nu au existat întreruperi ale administrării din cauza valorilor crescute ale BNP.

Rezultate anormale ale lipidelor
În rândul pacienților tratați cu Skyclarys în cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, hipertrigliceridemia a fost raportată la 3,9% dintre pacienți, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) a fost raportată la 3,9% dintre pacienți, iar hipercolesterolemia a fost raportată la 2,0% dintre pacienți. În Săptămâna 48, în grupul de tratament cu Skyclarys, valoarea medie a LDL a crescut cu aproximativ 25 mg/dl și valoarea medie a HDL a scăzut cu aproximativ 5 mg/dl. După retragerea tratamentului cu Skyclarys, valorile medii ale LDL și HDL au revenit la valorile inițiale.

Scădere ponderală
În cadrul studiului randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, scăderea ponderală a fost raportată la 2,0% dintre pacienții tratați cu Skyclarys și 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Nu au fost raportate reacții adverse grave sau opriri ale administrării din cauza scăderii apetitului sau scăderii ponderale în niciunul dintre grupurile de tratament.

Scăderea greutății corporale a fost observată după Săptămâna 24. Scăderea ponderală medie față de momentul inițial a fost de 1,35 kg (AS 3,585 kg) în grupul Skyclarys și creșterea ponderală medie față de momentul inițial a fost de 1,17 kg (AS 4,108 kg) în grupul la care s-a administrat placebo după 48 de săptămâni de tratament. În rândul tuturor pacienților cu IMC inițial < 25 kg/m^2 în ambele grupuri de tratament (Skyclarys, n=37; placebo, n=37), s-a observat o scădere ponderală de cel puțin 5% față de momentul inițial la 32,4% dintre pacienții tratați cu Skyclarys, comparativ cu 2,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Pe baza evaluării Skyclarys în studiile randomizate, controlate cu placebo, profilul de siguranță al Skyclarys la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 18 ani (n=24) a fost în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există niciun antidot specific pentru Skyclarys. Pentru pacienții care prezintă supradozaj se recomandă o monitorizare atentă și asigurarea unui tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos, codul ATC: N07XX25

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact prin care omaveloxolona își exercită efectul terapeutic la pacienții cu ataxie Friedreich nu este cunoscut. S-a demonstrat că omaveloxolona activează calea factorului nuclear (derivat de eritroid 2)-like 2 (Nrf2) *in vitro* și *in vivo* la animale și la om. Calea Nrf2 este implicată în răspunsul celular la stresul oxidativ. Există dovezi substanțiale că valorile și activitatea Nrf2 sunt suprimate în celulele provenite de la pacienți cu ataxie Friedreich.

Efecte farmacodinamice

Omaveloxolona se leagă de proteina 1 asociată ECH Kelch-like (Keap1), o proteină care reglează activitatea Nrf2. Legarea la Keap1 permite translocarea nucleară a Nrf2 și transcrierea genelor țintă ale acestuia. În fibroblastele izolate de la pacienți cu ataxie Friedreich, s-a demonstrat că omaveloxolona restabilește valorile proteinei Nrf2 și crește activitatea Nrf2. S-a demonstrat, de asemenea, că omaveloxolona salvează disfuncția mitocondrială și restabilește echilibrul redox în aceste celule, precum și în neuronii din modele de ataxie Friedreich la șoarece. Au fost observate dovezi de activitate farmacodinamică la pacienții tratați cu omaveloxolonă, cu modificări dependente de doză ale produselor genelor țintă ale Nrf2, ale feritinei serice și ale GGT, în intervalul de doze cuprins între 20 mg și 300 mg. Pacienții la care s-a administrat omaveloxolonă 160 mg au prezentat, în general, cea mai mare creștere față de momentul inițial pentru acești markeri serici.

Efectul omaveloxolonei asupra intervalului QT

Într-un studiu TQTc randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo și activ, încrucișat pe trei căi, la subiecți sănătoși, omaveloxolona și metaboliții săi majori (M17 și M22), în contextul administrării în monoterapie sau în asociere, nu au provocat o prelungire semnificativă clinic a intervalului QTc întrucât limita superioară a IÎ 90% bilateral estimat a fost sub pragul de îngrijorare de 10 msec prevăzut în scopuri de reglementare. În studiu, valoarea C_{max} medie a omaveloxolonei de 319,4 ng/ml a fost de 4,5 ori mai mare decât valoarea C_{max} estimată la starea de echilibru (71,5 ng/ml) la pacienții cu AF și acoperă cel mai rău scenariu de expunere clinică de creștere de 4,5 ori a valorii C_{max} dacă omaveloxolona se administrează cu alimente.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Skyclarys au fost evaluate ca tratament pentru ataxia Friedreich în două părți ale unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) și într-o extensie în regim deschis, aflată în curs de desfășurare, a Studiului 1.

Studiul 1 Partea 2

Studiul 1 Partea 2 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pentru evaluarea siguranței și eficacității Skyclarys la pacienții cu ataxie Friedreich, cu o durată a tratamentului de 48 de săptămâni. Un total de 103 pacienți, inclusiv 24 de adolescenți, au fost randomizați (1:1) la Skyclarys 150 mg/zi (N=51) sau placebo (N=52). Pacienții au fost excluși din Studiul 1 dacă au avut valori ale BNP > 200 pg/ml înainte de intrarea în studiu sau antecedente de boală cardiacă stângă semnificativă clinic și/sau de boală cardiacă semnificativă clinic, cu excepția cardiomiopatiei ușoare până la moderate asociate cu ataxia Friedreich. În plus, pacienții au fost excluși din Studiul 1 dacă au avut antecedente de boală hepatică semnificativă din punct de vedere clinic (de exemplu, fibroză, ciroză, hepatită) sau abateri relevante din punct de vedere clinic la testele de

laborator de la selecție, inclusiv ALT și/sau AST > 1,5 ori LSN, bilirubină > 1,2 ori LSN, fosfatază alcalină > 2 ori LSN sau albumină < limita inferioară a normalului (LIN). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul *pes cavus*. Categoria de pacienți cu *pes cavus* a fost definită ca având o pierdere a sprijinului lateral și a fost stabilită dacă lumina unei lanterne putea fi văzută sub arcada pacientului atunci când acesta era desculț și în poziție de încărcare pe picior. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea scorului pe Scala modificată de evaluare a ataxiei Friedreich (mFARS) în comparație cu placebo în Săptămâna 48 pentru pacienții fără *pes cavus* (adică setul complet de analiză [SCA]; n=82). mFARS este un instrument de evaluare clinică pentru evaluarea funcției pacienților, care este alcătuit din 4 domenii pentru a evalua funcția bulbară, coordonarea membrelor superioare, coordonarea membrelor inferioare și stabilitatea în poziție verticală. mFARS are un scor maxim de 99, un scor mai mic la mFARS însemnând o afectare fizică mai mică. În cadrul SCA, 53,7% au fost bărbați. Vârsta medie a fost de 23,9 ani la intrarea în studiu, iar vârsta medie de debut a ataxiei Friedreich a fost de 15,5 ani. Scorurile inițiale mFARS și Chestionarul privind ataxia Friedreich - Activitățile vieții de zi cu zi (FA-ADL) au fost de 39,83 și, respectiv, 10,29 puncte. Lungimea medie a repetițiilor la nivelul GAA1 a fost de 714,8. La intrarea în studiu, 92,7% dintre pacienți erau deplasabili, 37,8% aveau antecedente de cardiomiopatie, iar 2,4% aveau antecedente de diabet zaharat.

Tratamentul cu Skyclarys a îmbunătățit semnificativ scorurile mFARS, cu o diferență medie de -2,41 (eroare standard 0,955) în raport cu placebo (p=0,0138) (Tabelul 3). Toate componentele evaluării mFARS, inclusiv capacitatea de deglutiție (bulbară), coordonarea membrelor superioare, coordonarea membrelor inferioare și stabilitatea în poziție verticală, au favorizat Skyclarys față de placebo.

Tabelul 3 Studiul 1 Partea 2: Rezultatele mFARS (SCA)

	Skyclarys (N=40)	**Placebo (N=42)**
Total mFARS		
Momentul inițial		
n	40	42
Medie (AS)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Săptămâna 48		
n	34	41
Medie (AS)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Modificarea față de momentul inițial în Săptămâna 48		
Medie CMMP (ES)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Diferența medie CMMP (ES)	-2,41 (0,955)	-
Valoarea p față de placebo	0,0138	

Abrevieri: SCA=setul complet de analiză; CMMP=metoda celor mai mici pătrate; mFARS=Scala modificată de evaluare a ataxiei Freidreich.
Notă: scorurile mFARS pot varia între 0 și 99 de puncte. În cadrul fiecărei secțiuni a mFARS, scorul minim este 0. Scorul maxim pentru fiecare secțiune este următorul: 11 puncte pentru Funcția bulbară, 36 de puncte pentru Coordonarea membrelor superioare, 16 puncte pentru Coordonarea membrelor inferioare și 36 de puncte pentru Stabilitatea în poziție verticală.

În populația randomizată totală (N=103), care a inclus toți pacienții, indiferent de statusul *pes cavus*, Skyclarys a îmbunătățit scorurile mFARS în raport cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate de -1,94 (eroare standard 0,894) (valoare p nominală=0,0331).

În analizele exploratorii pe subgrupuri, estimările punctuale pentru modificările mFARS au favorizat în mod consecvent Skyclarys în raport cu placebo în subgrupurile bazate pe vârsta inițială, statusul deplasabil și lungimea repetițiilor la nivelul GAA1 (Tabelul 4).

Tabelul 4 Studiul 1 Partea 2: Modificarea mFARS la Săptămâna 48 în subgrupuri (SCA)

Subgrup	Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate[a] (IÎ 95%)	Valoare p
Vârstă		
< 18 ani (n=20)	-4,21 (-8,48, 0,06)	0,0532
≥ 18 ani (n=62)	-1,59 (-3,77, 0,58)	0,1486
Lungimea repetițiilor la nivelul GAA1 ≥ 675		
Da (n=39)	-4,27 (-6,96, -1,58)	0,0024
Nu (n=28)	-1,95 (-5,20, 1,29)	0,2325
Statusul deplasabil		
Pacienți nedeplasabili (n=6)	-4,57 (-11,41, 2,27)	0,1864
Pacienți deplasabili (n=76)	-2,20 (-4,22, -0,18)	0,0336

Abrevieri: IÎ=interval de încredere; SCA=setul complet de analiză; lungimea repetițiilor la nivelul GAA1=lungimea repetițiilor de trinucleotid compus din 1 guanină și 2 adenine la nivelul alelei GAA1; mFARS=Scala modificată de evaluare a ataxiei Friedreich.
[a] Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate este pentru Skyclarys – placebo.

Deși Studiul 1 nu a avut puterea de a depista o diferență în ceea ce privește principalele criterii secundare de evaluare – Impresia globală a pacientului privind schimbarea (PGIC) și Impresia clinică globală privind schimbarea (CGIC) –, scorurile PGIC și CGIC în Săptămâna 48 s-au îmbunătățit numeric la pacienții tratați cu Skyclarys în raport cu placebo în cadrul populației de analiză primară (diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate [CMMP] a PGIC = -0,43, diferența medie CMMP a CGIC = -0,13). În plus, tratamentul pacienților cu Skyclarys a dus la îmbunătățirea numerică a scorurilor FA-ADL în raport cu placebo, cu o diferență medie CMMP de -1,30 puncte (eroare standard=0,629; valoare p nominală=0,0420).

Într-o analiză *post hoc*, corespondentă din punct de vedere al tendinței, a tratamentului în regim deschis pe termen lung cu Skyclarys, pacienții tratați cu Skyclarys au avut scoruri mFARS mai mici la 3 ani, în comparație cu un grup de pacienți corespondent cu istoric natural al bolii. Această analiză exploratorie trebuie interpretată cu precauție, având în vedere limitările datelor colectate în afara unui studiu controlat, care pot fi supuse unor factori de confuzie.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skyclarys la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 16 ani în tratamentul ataxiei Friedreich (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Omaveloxolona a fost absorbită după administrarea orală la subiecți sănătoși *à jeun*, concentrațiile plasmatice de vârf fiind observate de obicei între 7 și 14 ore după administrarea dozei. Pacienții cu ataxie Friedreich au demonstrat o absorbție de 2,3 ori mai rapidă a omaveloxolonei decât subiecții sănătoși *à jeun*.

Administrarea concomitentă a unei mese cu conținut lipidic ridicat a dus la o creștere mică (de 1,15 ori) a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul 0 extrapolată la infinit ($ASC_{0\text{-}inf}$), dar a determinat o creștere de 4,5 ori a C_{max} comparativ cu condițiile *à jeun*. Se recomandă ca Skyclarys să fie administrat fără alimente.

C_{max} și $ASC_{0\text{-}inf}$ ale omaveloxolonei au fost similare atunci când conținutul capsulelor a fost presărat pe piure de mere sau atunci când a fost administrat sub formă de capsule intacte. Timpul mediu până la

atingerea C_{max} (t_{max}) a omaveloxolonei a fost redus de la aproximativ 10 ore la 6 ore atunci când aceasta a fost presărată pe piure de mere (vezi pct. 4.2).

Biodisponibilitatea absolută sau relativă a omaveloxolonei nu a fost determinată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea plasmatică totală la omaveloxolonă (ASC) a crescut în mod dependent de doză și proporțional cu doza, dar C_{max} a crescut într-un mod mai scăzut decât proporțional cu doza la subiecții sănătoși *à jeun*.

Distribuție

Omaveloxolona se leagă în proporție de 97% la proteine în plasma umană. Omaveloxolona prezintă o permeabilitate membranară scăzută până la moderată. Volumul mediu aparent de distribuție este de 7361 l (105 l/kg).

Metabolizare

În urma administrării unei doze orale unice de [^{14}C]-omaveloxolonă la subiecți sănătoși de sex masculin, s-a constatat că omaveloxolona se elimină prin metabolizare prin intermediul izoenzimei CYP3A4 într-o serie de 30 de metaboliți, dintre care 7 metaboliți au fost cuantificați și identificați. Metaboliții M22 și M17 au fost principalii metaboliți plasmatici, care au reprezentat 18,6% și, respectiv, 10,9% din radioactivitatea plasmatică totală. Ceilalți metaboliți au fost minori, fiecare reprezentând sub 10% din expunerea totală la radioactivitatea plasmatică. Niciunul dintre metaboliți nu are o activitate farmacologică semnificativă.

Eliminare

În urma unei doze orale unice de omaveloxolonă radiomarcată administrată la subiecți sănătoși de sex masculin, aproximativ 92,5% din radioactivitatea dozată a fost recuperată într-o perioadă de colectare de 528 de ore: 92,4% prin fecale și 0,1% prin urină. Majoritatea (90,7%) dozei administrate a fost recuperată în fecale în decurs de 96 de ore de la administrare.

Clearance-ul plasmatic aparent mediu al omaveloxolonei este de 109 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminală aparentă este de 58 de ore (32-94 de ore).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Efectul vârstei, al sexului și al greutății corporale asupra farmacocineticii omaveloxolonei
Analizele populaționale farmacocinetice indică faptul că nu există un efect semnificativ din punct de vedere clinic al vârstei (16-71 ani), sexului sau greutății corporale asupra farmacocineticii omaveloxolonei și nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza acestor factori.

Pacienți cu insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională a confirmat faptul că valorile ratei estimate de filtrare glomerulară ≥ 63 ml/minut/1,73 m^2 nu au avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii omaveloxolonei. Efectul insuficienței renale moderate sau severe asupra farmacocineticii omaveloxolonei nu este cunoscut.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasa B și C Child-Pugh) clearance-ul omaveloxolonei a fost scăzut, ceea ce a determinat o expunere plasmatică mai mare la omaveloxolonă. Subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat o creștere de până la 65% a ASC și o creștere de 83% a C_{max} comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. La subiecții cu insuficiență

hepatică severă, ASC pentru omaveloxolonă a crescut cu 117% comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Cu toate acestea, datele la subiecții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), nu s-a înregistrat nicio modificare a ASC și doar o creștere de 29% a C_{max}. Doza recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică este descrisă la pct. 4.2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Pe baza unui panel de teste de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*, omaveloxolona este considerată a avea potențial genotoxic scăzut. Omaveloxolona nu a fost carcinogenă într-un studiu de carcinogenitate de 6 luni la șoareci rasH2 până la doze corespunzătoare cu valori de aproximativ 14,6 și 54,5 ori mai mari la masculi și, respectiv, femele, decât doza maximă recomandată la om (DMRO) și expunerea sistemică (ASC) la pacienții cu ataxie Friedreich.

Datele preclinice au evidențiat toxicități legate de omaveloxolonă. La șobolan, au fost observate constatări de leziuni renale ireversibile (degenerare/regenerare tubulară renală multifocală însoțită de proteinurie) la valori ale dozei relevante din punct de vedere clinic pentru șobolan, după o perioadă de expunere zilnică pe cale orală de 28 de zile, observațiile continuând până la 6 luni. În plus, s-au observat constatări reversibile de hiperplazie de tract gastrointestinal (prestomac, esofag, laringe) la șobolan și maimuță deja după 28 de zile de administrare, observațiile continuând până la 6 sau 9 luni la șobolan și, respectiv, maimuță. La un șobolan mascul din grupul cu doză mare, la 6 luni de administrare, hiperplazia epitelială scuamoasă a fost asociată cu un carcinom scuamocelular care a implicat stomacul non-glandular și glandular.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

Omaveloxolona, administrată în doze orale de 1, 3 și 10 mg/kg/zi la șobolani masculi timp de 28 de zile înainte de împerechere și pe toată perioada de împerechere și la șobolani femele începând cu 14 zile înainte de împerechere, pe toată durata împerecherii și până în ziua 7 de gestație nu a modificat fertilitatea la masculi sau femele. Cu toate acestea, pierderea embrionară pre- și post-implantare, resorbțiile și o scădere a numărului de embrioni viabili au apărut la doza corespunzătoare cu o valoare de aproximativ 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (DMRO) pe baza expunerii sistemice. La o doză de aproximativ 2 ori mai mare decât DMRO pe baza expunerii sistemice nu s-au produs efecte asupra pierderilor pre- și post-implantare.

Dezvoltarea embriofetală

Într-un studiu privind toxicitatea embriofetală la șobolan, nu au fost decelate toxicitate maternă sau anomalii embriofetale la șobolan la o doză orală corespunzătoare cu o valoare de aproximativ 6 ori mai mare decât DMRO pe baza expunerii sistemice. Cu toate acestea, la doze care au atins niveluri de expunere de 19 ori mai mari decât DMRO, au fost observate pierderi post-implantare, resorbții, precum și scăderi ale numărului de fetuși viabili, ale numărului puilor și ale greutății corporale fetale la șobolan. Evaluarea embriofetală la iepure a demonstrat o toxicitate maternă asociată cu nașteri timpurii și întreruperi ale sarcinii, precum și cu greutăți corporale fetale scăzute la un nivel de doză corespunzător unor expuneri mai mici (de 0,7 ori) decât cele la DMRO; cu toate acestea, în cadrul aceluiași studiu, nu s-au observat malformații fetale la expuneri de aproximativ 1,4 ori DMRO pe baza expunerii sistemice.

Dezvoltarea pre- și postnatală

În cadrul unei evaluări pre- și post-natale la șobolan, administrarea de omaveloxolonă în perioada începând cu organogeneza și continuând până la, inclusiv, lactație, la doze de 1, 3 și 10 mg/kg/zi, a fost asociată cu un procent mai mare de fătări cu pui născuți morți, o supraviețuire redusă a primei generații de pui și o scădere a greutății corporale medii a puilor. La femelele F1 s-a observat o scădere

a funcției de reproducere (reducerea numărului mediu de corpi luteali și situsuri de implantare), iar la masculii F1 s-a observat o întârziere a maturizării sexuale la o valoare a dozei de aproximativ 6 ori mai mare decât DMRO pe baza expunerii sistemice. Nu au fost observate reacții adverse la o doză de aproximativ 2 ori mai mare decât DMRO pe baza expunerii sistemice. Au fost observate creșteri dependente de doză ale concentrațiilor plasmatice de omaveloxolonă la pui, din cauza excreției de omaveloxolonă în lapte. Efectele au fost direct legate de expunerea la omaveloxolonă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Siliciu coloidal anhidru

Învelișul capsulei

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Albastru briliant FCF (E133)
Oxid galben de fier (E172)

Cerneală de tipărire
Shellac (E904)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă sigilat prin inducție cu folie.

Mărime de ambalaj de 90 capsule.
Mărime de ambalaj de 270 (3 ambalaje a 90) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE FORMĂ DE PREZENTARE UNICĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skyclarys 50 mg capsule
omaveloxolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține omaveloxolonă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1786/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE AMBALAJ DE 3 FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skyclarys 50 mg capsule
omaveloxolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține omaveloxolonă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

270 (3 ambalaje a câte 90) capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1786/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON PENTRU TOATE FORMELE DE PREZENTARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skyclarys 50 mg capsule
omaveloxolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține omaveloxolonă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Skyclarys 50 mg capsule
omaveloxolonă

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Skyclarys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skyclarys
3. Cum să luați Skyclarys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Skyclarys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Skyclarys și pentru ce se utilizează

Ce este Skyclarys?
Skyclarys conține substanța activă omaveloxolonă, care activează o proteină specifică, Nrf2, din organismul dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Skyclarys?
Skyclarys este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de cel puțin 16 ani care au ataxie Friedreich, o tulburare neurodegenerativă de mișcare. Ataxia Friedreich este o boală moștenită rară care cauzează deteriorarea progresivă a sistemului dumneavoastră nervos și probleme de mișcare.

Cum acționează Skyclarys?
Proteina numită Nrf2 din organismul dumneavoastră are un rol cheie în gestionarea stresului oxidativ (o afecțiune care poate deteriora celulele din organism) și are un rol protector împotriva bolilor neurodegenerative. La pacienții cu ataxie Friedreich, activitatea Nrf2 este redusă. Skyclarys activează Nrf2, pentru ca acesta să poată gestiona stresul oxidativ.

În cadrul unui studiu clinic, pacienții tratați cu Skyclarys au obținut rezultate mai bune la testele privind funcția neurologică decât pacienții care au fost tratați cu o substanță inactivă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skyclarys

Nu luați Skyclarys dacă sunteți alergic la omaveloxolonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Skyclarys, adresați-vă medicului dumneavoastră:
- Dacă aveți probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza sau să nu înceapă tratamentul cu Skyclarys.
- Spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați înainte de a începe tratamentul cu Skyclarys.

Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine vă funcționează ficatul și vă va verifica valorile colesterolului înainte de a începe să luați Skyclarys. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va verifica nivelul de BNP (peptidul natriuretic de tip B, o analiză de sânge pentru probleme ale inimii) înainte de a începe să luați Skyclarys.

Înainte să luați Skyclarys, adresați-vă medicului dumneavoastră
Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți o creștere bruscă în greutate, umflarea membrelor superioare, gleznelor sau picioarelor sau senzația de lipsă de aer, care pot fi semne sau simptome ale unor probleme ale inimii în timpul tratamentului cu Skyclarys. Medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Skyclarys trebuie continuat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți reacții de hipersensibilitate (o reacție alergică sau asemănătoare alergiei, care poate include erupție pe piele însoțită de mâncărimi și erupție trecătoare pe piele).

Medicul dumneavoastră va verifica analizele de sânge în timp ce luați Skyclarys. Acest lucru va include teste de sânge ale funcției ficatului în timp ce luați Skyclarys. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți tratamentul cu Skyclarys în cazul în care apar probleme ale ficatului. Alte analize de sânge pe care le va efectua medicul dumneavoastră vor verifica colesterolul și BNP după ce începeți tratamentul cu Skyclarys.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți scăderi în greutate cu Skyclarys.

Copii și adolescenți
Nu administrați Skyclarys copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani, deoarece nu a fost încă studiat la această grupă de pacienți.

Skyclarys împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că unele medicamente pot afecta modul de acțiune al Skyclarys. De asemenea, Skyclarys poate afecta modul în care acționează unele medicamente.

Anumite medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse ale Skyclarys prin creșterea concentrațiilor de Skyclarys în sânge. Unele dintre aceste medicamente includ:
- itraconazol, fluconazol sau ketoconazol (medicamente antifungice utilizate pentru tratamentul mai multor infecții fungice)
- ciclosporină (un medicament utilizat după transplantul de organe)
- ciprofloxacină sau claritromicină (antibiotice utilizate pentru infecții bacteriene)
- fluvoxamină (un antidepresiv cunoscut sub numele de inhibitor selectiv al recaptării serotoninei [ISSRS])

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie unul dintre aceste medicamente, doza de Skyclarys poate fi redusă pentru a preveni reacțiile adverse atunci când luați ambele medicamente în același timp.

Anumite medicamente pot reduce acțiunea Skyclarys prin scăderea cantității de Skyclarys în sânge. Unele dintre aceste medicamente includ:
- sunătoare (un remediu din plante utilizat pentru tratamentul depresiei ușoare)
- rifampicină (utilizată pentru tratamentul tuberculozei)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă (utilizate pentru tratamentul epilepsiei)

- efavirenz (medicament utilizat pentru tratamentul HIV)

Skyclarys poate reduce modul în care acționează unele alte medicamente prin scăderea cantității acestor medicamente în sânge. Unele dintre aceste medicamente includ:
- midazolam (utilizat ca sedativ și pentru tratamentul agitației severe)
- repaglinidă (un medicament pentru controlul diabetului zaharat de tip II)
- rosuvastatină (un medicament de tip statină utilizat pentru a scădea valorile lipidelor dăunătoare)
- contraceptive hormonale (un tip de contracepție care utilizează hormoni pentru prevenirea sarcinii, cum ar fi pilula, plasturele sau inelul)

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament, în special cele menționate mai sus, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează Skyclarys sau alte medicamente.

Skyclarys împreună cu alimente și băuturi
Evitați să consumați grepfrut sau suc de grepfrut în timp ce luați Skyclarys.

Sarcina
Nu trebuie să luați Skyclarys dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Skyclarys.

Contracepția
Utilizarea Skyclarys poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Trebuie să utilizați o altă metodă contraceptivă, cum ar fi un dispozitiv intrauterin (DIU) non-hormonal sau contraceptive de barieră, cum sunt prezervativele. O metodă de contracepție fiabilă trebuie utilizată în timpul tratamentului cu Skyclarys și timp de 28 de zile după oprirea tratamentului cu Skyclarys. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Alăptarea
Nu vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Skyclarys. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Unii pacienți se pot simți obosiți după administrarea acestui medicament. Dacă vă simțiți obosit după administrarea Skyclarys, evitați să conduceți vehicule și să folosiți utilaje.

Skyclarys conține o cantitate neglijabilă de sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Skyclarys

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată este de 150 mg (3 capsule) o dată pe zi.

Administrarea Skyclarys
- Luați capsulele pe stomacul gol cu cel puțin o oră înainte de o masă, sau la două ore după o masă.
- Luați capsulele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar cu apă.
- Dacă nu puteți să înghițiți capsulele întregi, deschideți-le și presărați întregul conținut pe 2 linguri de piure de mere. Trebuie să consumați tot amestecul de piure de mere/medicament

imediat după ce l-ați preparat. Nu păstrați amestecul de piure de mere/medicament pentru utilizare ulterioară.

Dacă aveți probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza sau să nu înceapă tratamentul cu Skyclarys.

Unele medicamente pot provoca reacții adverse atunci când sunt luate în același timp cu Skyclarys. Dacă vă prescrie unul dintre aceste medicamente în timp ce luați Skyclarys, medicul dumneavoastră poate reduce doza de Skyclarys pentru a preveni reacțiile adverse atunci când luați ambele medicamente în același timp.

Dacă vomitați după ce ați luat doza obișnuită, **nu** luați capsule de înlocuire. Luați capsulele ca de obicei în ziua următoare.

Dacă luați mai mult Skyclarys decât trebuie
Dacă luați mai mult Skyclarys decât v-a prescris medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat unui medic. Luați cu dumneavoastră acest prospect.

Dacă uitați să luați Skyclarys
Dacă omiteți o doză de Skyclarys, luați următoarea doză ca de obicei în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Skyclarys
Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.
Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

<u>Unele reacții adverse la Skyclarys pot fi sau deveni grave</u>

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse:
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- probleme digestive. Este posibil să prezentați simptome cum sunt:
  - greață (senzație de rău)
  - diaree
  - vărsături
  - durere de stomac
  - scădere în greutate

Dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Pe baza analizelor de sânge, medicul dumneavoastră vă poate spune că aveți:

- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- valori crescute ale BNP (un marker al problemelor de inimă) (frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- modificări ale valorilor colesterolului și trigliceridelor în sânge (frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Skyclarys trebuie continuat.

<u>Alte reacții adverse posibile ale Skyclarys</u>
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap

- oboseală
- dureri de gât
- dorsalgie
- spasm muscular
- gripă
- scădere a poftei de mâncare
- hipersensibilitate (o reacție alergică sau asemănătoare alergiei care poate include erupție pe piele însoțită de mâncărimi și erupție trecătoare pe piele)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecție de tract urinar (infecție a structurilor care transportă urina, ITU)
- dureri menstruale la femei (crampe menstruale)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Skyclarys

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

În cazul în care capsula este desfăcută și amestecată cu piure de mere, trebuie să consumați tot amestecul de piure de mere/medicament imediat după ce l-ați preparat. Vezi pct. 3, Administrarea Skyclarys.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de alterare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Skyclarys
- Substanța activă este omaveloxolonă.
- Fiecare capsulă conține omaveloxolonă 50 mg.
- Celelalte componente sunt:
  Conținutul capsulei: amidon de porumb pregelatinizat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru
  Învelișul capsulei: hipromeloză, dioxid de titan (E171), albastru briliant FCF (E133), oxid galben de fer (E172)
  Cerneală de imprimare: shellac (E904), dioxid de titan (E171)

Cum arată Skyclarys și conținutul ambalajului
Skyclarys 50 mg capsule sunt alcătuite dintr-un corp opac de culoare verde-deschis inscripționat „RTA 408" cu cerneală albă și un capac albastru inscripționat cu „50" cu cerneală albă.

Skyclarys 50 mg este disponibil într-un ambalaj care conține 90 de capsule și într-un ambalaj de 3 flacoane, fiecare conținând 90 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.