

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg omaveloxolónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Nepriehľadná tvrdá kapsula s nápisom „RTA 408“ vytlačeným bielym atramentom na svetlozelenom tele kapsuly a „50“ vytlačeným bielym atramentom na modrom viečku kapsuly. Kapsuly (veľkosti 0) sú dlhé $21,7 \pm 0,3$ mm a vonkajší priemer viečka je $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skyclarys je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 16 rokov na liečbu Friedreichovej ataxie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu omaveloxolónom majú začať a sledovať lekári skúsení v liečbe pacientov s Friedreichovou ataxiou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 150 mg omaveloxolónu (3 tvrdé kapsuly po 50 mg) raz denne.

Ak pacient liek vyvracia, liek sa nemá nahradiť ďalšou dávkou.

V prípade vynechania dávky sa má ďalšia dávka užiť nasledujúci deň ako zvyčajne. Nemá sa užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Úpravy dávky pri súbežnej liečbe

Odporúčané dávkovanie pri súbežnom užívaní omaveloxolónu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 (CYP) 3A4 sú opísané v tabuľke 1 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávkovania omaveloxolónu pri súbežnom užívaní inhibítorov CYP3A4

Trieda súbežne užívaných liekov	Odporúčané dávkovanie
Silný inhibítor CYP3A4	Neodporúča sa súbežné užívanie. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu: <ul style="list-style-type: none">• Znížte dávkovanie Skyclarysu na 50 mg raz denne a dôkladne monitorujte nežiaduce reakcie.• Ak sa objavia nežiaduce reakcie, súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa má ukončiť.
Stredne silný inhibítor CYP3A4	Neodporúča sa súbežné užívanie. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu: <ul style="list-style-type: none">• Znížte dávkovanie Skyclarysu na 100 mg raz denne a dôkladne monitorujte nežiaduce reakcie.• Ak sa objavia nežiaduce reakcie, znova znížte dávku Skyclarysu na 50 mg raz denne.

Staršie osoby

Nie je potrebná úprava dávky na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa má dávka znížiť na 100 mg raz denne a majú sa dôkladne monitorovať nežiaduce reakcie. Ak sa objavia nežiaduce reakcie, má sa zvážiť zníženie dávky na 50 mg raz denne.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa nemá liek používať (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv stredne závažnej a závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku omaveloxolónu sa neskúmalo (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Skyclarysu u detí a dospelých vo veku do 16 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Omaveloxolón sa má užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle (pozri časti 4.5 a 5.2).

Kapsuly Skyclarysu sa majú prehltnúť celé.

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé kapsuly, sa môžu kapsuly Skyclarysu otvoriť a celý obsah sa môže nasypať na 2 polievkové lyžice jablkového pyré. Pacienti musia celú zmes lieku a jedla

skonzumovať ihneď, nalačno, najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle. Zmes sa nesmie uchovávať na ďalšie použitie (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšenie hladín aminotransferáz

Liečba omaveloxolónom v klinických skúšaníach s pacientmi s Friedreichovou ataxiou bola spájaná so zvýšením hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) (pozri časť 4.8). Zvýšenie hladiny aminotransferáz počas liečby o $\geq 3 \times$ hornej hranice referenčného intervalu (ULN) bolo hlásené u 29,4 % pacientov, pričom maximálne hodnoty sa u väčšiny pacientov vyskytli počas prvých 12 týždňov liečby. Po začiatočnom náraste nasledovala tendencia k normalizácii.

Hladiny ALT, AST a bilirubínu sa majú monitorovať pred začatím liečby omaveloxolónom, každý mesiac počas prvých 3 mesiacov liečby a potom pravidelne podľa klinickej indikácie. Ak sa hladina ALT alebo AST zvýši na $> 5 \times$ ULN, podávanie omaveloxolónu sa má okamžite ukončiť a čo najskôr sa majú zopakovať vyšetrenia funkcie pečene. Ak sa laboratórne abnormality stabilizujú alebo ustúpia, omaveloxolón sa môže znovu začať podávať. Ak sa hladina ALT alebo AST zvýši na $> 3 \times$ ULN a hladina bilirubínu sa zvýši na $> 2 \times$ ULN, podávanie omaveloxolónu sa má okamžite ukončiť a majú sa zopakovať vyšetrenia funkcie pečene. Vyšetrenia majú pokračovať podľa potreby. Keď sa laboratórne abnormality stabilizujú alebo ustúpia, Skyclarys sa môže znovu začať podávať s vhodnou frekvenciou monitorovania funkcie pečene.

Liekové interakcie

Omaveloxolón sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Súbežné užívanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 môže významne zvýšiť systémovú expozíciu omaveloxolónu (pozri časť 4.5). Ak je súbežné užívanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 nevyhnutné, má sa zvážiť zníženie dávky omaveloxolónu a monitorovanie (pozri časť 4.2).

Súbežné užívanie omaveloxolónu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 môže významne znížiť expozíciu omaveloxolónu (pozri časť 4.5), čo môže znížiť účinnosť omaveloxolónu. Pacientov liečených omaveloxolónom je potrebné upozorniť, aby počas užívania omaveloxolónu súbežne neužívali induktory CYP3A4. Ak je to možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky (pozri časti 4.2 a 4.5).

Abnormality lipidov

Liečba omaveloxolónom je spájaná so zvýšením hladiny cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteínov (LDL) a znížením hladiny cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteínov (HDL). Pred začatím liečby omaveloxolónom sa majú vyhodnotiť lipidové parametre a počas liečby sa majú pravidelne monitorovať. Abnormality lipidov sa majú liečiť podľa štandardných klinických usmernení.

Zvýšenie hladiny natriuretického peptidu typu B (*B-type natriuretic peptide*, BNP)

Liečba omaveloxolónom je spájaná so zvýšením hladiny BNP, ale bez súčasného zvýšenia krvného tlaku alebo súvisiacich udalostí preťaženia tekutinami alebo kongestívneho srdcového zlyhávania. V štúdiu 1 sa celkovo u 13,7 % pacientov liečených Skyclarysom zaznamenalo zvýšenie BNP od začiatku štúdie a hladina BNP nad ULN (100 pg/ml) v porovnaní s 3,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Incidencia zvýšenia hladiny BNP nad 200 pg/ml bola u pacientov liečených Skyclarysom 3,9 %. Nie je zrejmé, či zvýšenie hladiny BNP v štúdiu 1 súvisí so Skyclarysom alebo so srdcovým ochorením spojeným s Friedreichovou ataxiou.

V štúdií so súvisiacou zlúčeninou u diabetikov s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) sa u pacientov s CKD v IV. štádiu zaznamenal nadmerný výskyt srdcového zlyhávania v dôsledku preťaženia tekutinami. U pacientov, ktorí mali CKD v IV. štádiu, ale nie u pacientov, ktorí mali CKD v štádiu 3b, sa ako rizikové faktory srdcového zlyhávania identifikovali východisková hladina BNP > 200 pg/ml a predchádzajúca hospitalizácia kvôli kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu.

U pacientov s Friedreichovou ataxiou sú kardiomyopatia a diabetes mellitus časté. BNP sa má monitorovať pred liečbou a pravidelne počas liečby. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky kongestívneho srdcového zlyhávania súvisiaceho s preťažením tekutinami, ako sú náhly prírastok telesnej hmotnosti ($\geq 1,4$ kg za 1 deň alebo $\geq 2,3$ kg za 1 týždeň), periférny edém a dýchavičnosť. Ak sa objavia prejavy a príznaky preťaženia tekutinami, má sa monitorovať BNP (alebo NT-proBNP) a postupovať podľa štandardných klinických usmernení. Liečba Skyclarysom sa má počas liečby preťaženia tekutinami prerušiť. Ak sa preťaženie tekutinami nedá vhodne liečiť, liečba Skyclarysom sa má ukončiť. U pacientov, ktorí boli nedávno hospitalizovaní kvôli preťaženiu tekutinami v dôsledku základnej kardiomyopatie, diabetického CKD v IV. štádiu alebo iných etiológií, sa dôrazne odporúča častejšie monitorovanie na základe klinického posúdenia.

Úbytok telesnej hmotnosti

Liečba Skyclarysom je spájaná s miernym úbytkom telesnej hmotnosti. Odporúčte pacientom, aby pravidelne sledovali svoju telesnú hmotnosť. Ak sa vyskytne nevysvetliteľný alebo klinicky významný úbytok telesnej hmotnosti, pacienta ďalej vyšetrite.

Skyclarys obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Omaveloxolón je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 alebo induktorov CYP3A4 ovplyvní farmakokinetiku omaveloxolónu.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku omaveloxolónu

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4

V klinickej štúdií sa pri súbežnom podávaní Skyclarysu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, zvýšila plocha pod krivkou (AUC_{0-inf}) približne 4-násobne a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne 3-násobne. V klinickej štúdií so zdravými osobami sa pri súbežnom podávaní verapamilu (120 mg raz denne) zvýšila AUC 1,24-násobne a C_{max} 1,28-násobne. Verapamil je známy stredne silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor transportéra P-gp. Ak je súbežné používanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 nevyhnutné, má sa zvážiť zníženie dávky Skyclarysu a monitorovanie (pozri časti 4.2 a 4.4). Medzi príklady niektorých silných a stredne silných inhibítorov CYP3A4 patria klaritromycín, itrakonazol, ketokonazol, ciprofloxacín, cyklosporín, flukonazol a fluvoxamín.

Keďže grapefruit a grapefruitová šťava sú inhibítormi CYP3A4, pacientov treba upozorniť, aby ich nekonzumovali počas užívania Skyclarysu (pozri časť 4.4).

Silné a stredne silné induktory CYP3A4

Omaveloxolón je substrátom CYP3A4. Súbežné užívanie Skyclarysu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 môže významne znížiť expozíciu omaveloxolónu, čo môže znížiť účinnosť Skyclarysu. Vzhľadom na možnú stratu účinnosti je nutné pacientov liečených Skyclarysom upozorniť, aby počas užívania Skyclarysu neužívali silné alebo stredne silné induktory CYP3A4 a ak je to možné, majú sa zvážiť alternatívne lieky. Medzi príklady silných alebo stredne silných

induktorov CYP3A4 patria karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón, rifampicín, ľubovník bodkovaný a efavirenz.

Vplyv omaveloxolónu na iné lieky

V klinických štúdiách s omaveloxolónom v dávke 150 mg sa u zdravých osôb hodnotilo nasledovné:

Substráty CYP3A4

AUC midazolamu, substrátu CYP3A4, sa znížila približne o 45 %, keď sa podával súbežne s omaveloxolónom, čo naznačuje, že omaveloxolón je slabý induktor CYP3A4 a môže znížiť expozíciu substrátom CYP3A4. Súbežné užívanie so Skyclarysom môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Odporučte pacientkam, aby súbežne nepoužívali kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (napr. tablety, náplasti, krúžky), implantáty a tablety obsahujúce len gestagény (pozri časť 4.6).

Substráty CYP2C8

AUC repaglinidu, substrátu CYP2C8, sa znížila približne o 35 %, keď sa podával súbežne s omaveloxolónom, čo naznačuje, že omaveloxolón je slabý induktor CYP2C8 a môže znížiť expozíciu substrátom CYP2C8.

Substráty BCRP

AUC rosuvastatínu, substrátu BCRP a OATP1B1, sa znížila približne o 30 %, keď sa podával súbežne s omaveloxolónom, čo naznačuje, že omaveloxolón je slabý induktor BCRP a môže znížiť expozíciu substrátom BCRP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití omaveloxolónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Skyclarys sa nesmie užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pacientky musia pred začatím liečby Skyclarysom, počas liečby a 28 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Skyclarys môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Odporučte pacientkam, aby súbežne nepoužívali kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (napr. tablety, náplasti, krúžky). Odporučte ženám, ktoré používajú hormonálnu antikoncepciu, aby počas súbežného užívania a 28 dní po ukončení užívania Skyclarysu používali alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. nehormonálne vnútromaternicové teliesko) alebo ďalšie nehormonálne antikoncepčné prostriedky (napr. prezervatívy).

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti omaveloxolónu v ľudskom mlieku. Omaveloxolón je prítomný v mlieku laktujúcich samíc potkanov a u potomstva viedol k účinkom súvisiacim s liečbou (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov nemôže byť vylúčené. Skyclarys sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Skyclarysu na plodnosť u ľudí. Údaje zo štúdií na zvieratách nenaznačujú zníženie plodnosti samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Omaveloxolón môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní omaveloxolónu sa môže vyskytnúť únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie pozorované pri Skyclaryse patria zvýšená hladina ALT (37,3 %), bolesť hlavy (37,3 %), úbytok telesnej hmotnosti (34,0 %), nauzea (33,3 %), zvýšená hladina AST (21,6 %), únava (21,6 %), hnačka (19,6 %), orofaryngálna bolesť (17,6 %), vracanie (15,7 %), bolesť chrbta (13,7 %), svalové kŕče (13,7 %), chrípka (13,7 %) a znížená chuť do jedla (11,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 2 sú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u 51 pacientov liečených Skyclarysom v dávke 150 mg/deň počas 48 týždňov (medián expozície 0,92 pacientoročia). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti. Vybrané nežiaduce reakcie sú bližšie opísané v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Chrípka	Veľmi časté
	Infekcia močových ciest	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté
	Hypertriacylglycerolémia	Časté
	Zvýšenie hladiny lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Orofaryngálna bolesť	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Veľmi časté
	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Bolesť hornej časti brucha	Časté
	Bolesť brucha	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina ALT	Veľmi časté
	Zvýšená hladina AST	Veľmi časté
	Zvýšená hladina GGT	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Veľmi časté
	Svalové kŕče	Veľmi časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Dysmenorea	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Kategória frekvencie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina BNP ^a	Časté
	Úbytok telesnej hmotnosti ^b	Veľmi časté

^a Na základe laboratórných vyšetrení s hodnotami > 200 pg/ml.

^b Na základe telesnej hmotnosti zistenej na klinike s ≥ 5 % úbytkom telesnej hmotnosti pri liečbe.

ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, BNP = natriuretický peptid typu B, GGT = gamaglutamyltransferáza.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Spomedzi pacientov liečených Skyclarysom v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií sa nauzea vyskytla u 33,3 % pacientov, hnačka u 19,6 % pacientov, vracanie u 15,7 % pacientov, bolesť hornej časti brucha u 9,8 % pacientov a bolesť brucha u 7,8 % pacientov. Všetky udalosti boli vyhodnotené ako mierne alebo stredne závažné, pričom 75,8 % udalostí sa vyskytlo počas prvých 12 týždňov liečby.

Zvýšenie hladín aminotransferáz

U pacientov liečených Skyclarysom v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií boli nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšenia hladín aminotransferáz nasledujúce: zvýšená hladina ALT u 37,3 % pacientov, zvýšená hladina AST u 21,6 % pacientov a zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT) u 5,9 % pacientov. K prerušeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín aminotransferáz došlo u 11,8 % všetkých pacientov liečených Skyclarysom. Podľa protokolu sa kvôli zvýšeniu aminotransferáz liečba ukončila u jedného pacienta (2 %).

U pacientov liečených Skyclarysom bola incidencia zvýšenia hladiny ALT alebo AST $\geq 3 \times$ ULN počas liečby 29,4 %, pričom u 15,7 % sa vyskytlo zvýšenie $\geq 5 \times$ ULN. Zvýšenia $\geq 3 \times$ ULN boli vo všeobecnosti prechodné a reverzibilné, pričom u 80 % týchto pacientov sa maximálne hodnoty vyskytli počas prvých 12 týždňov liečby. Žiadny z týchto pacientov nemal pri návšteve po ukončení liečby hladiny ALT alebo AST $\geq 3 \times$ ULN. Pri pokračujúcej liečbe alebo po prerušení liečby priemerné hodnoty vo všeobecnosti klesali smerom k východiskovým hodnotám. U žiadneho pacienta sa nezaznamenalo súbežné zvýšenie hladiny celkového bilirubínu $> 1,5 \times$ ULN.

Zvýšenie hladiny BNP

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií sa u pacientov liečených Skyclarysom zaznamenalo zvýšenie laboratórných vyšetrení BNP. Priemerné hodnoty BNP boli zvýšené v 4. týždni a zostali zvýšené až do 48. týždňa, s maximálnym priemerným zvýšením v 24. týždni. Priemerné hodnoty BNP zostali pod ULN (< 100 pg/ml). Celkovo sa u 13,7 % pacientov liečených Skyclarysom zaznamenalo zvýšenie BNP od začiatku štúdie a hladina BNP nad ULN (100 pg/ml) v porovnaní s 3,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo; 3,9 % pacientov malo počas liečby hodnoty BNP, ktoré presiahli 200 pg/ml. Nezaznamenalo sa žiadne ukončenie liečby z dôvodu zvýšenia hladiny BNP.

Abnormality lipidov

Spomedzi pacientov liečených Skyclarysom v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bola hypertriacylglycerolémia hlásená u 3,9 % pacientov, zvýšenie lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou u 3,9 % pacientov a hypercholesterolémia u 2,0 % pacientov. V 48. týždni sa priemerná hladina LDL v skupine liečenej Skyclarysom zvýšila približne o 25 mg/dl a priemerná hladina HDL sa znížila približne o 5 mg/dl. Po vysadení Skyclarysu sa priemerné hladiny LDL a HDL vrátili na východiskovú hodnotu.

Úbytok telesnej hmotnosti

Spomedzi pacientov liečených Skyclarysom v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bol úbytok telesnej hmotnosti hlásený u 2,0 % pacientov liečených Skyclarysom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. V žiadnej z liečebných skupín neboli hlásené závažné nežiaduce reakcie ani ukončenie liečby z dôvodu zníženej chuti do jedla alebo úbytku telesnej hmotnosti.

Úbytok telesnej hmotnosti sa pozoroval po 24. týždni. Priemerný úbytok telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote po 48 týždňoch liečby v skupine so Skyclarysom bol 1,35 kg (SD 3,585 kg) a priemerný prírastok telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v skupine s placebo bol 1,17 kg (SD 4,108 kg). Spomedzi všetkých pacientov s východiskovým BMI < 25 kg/m² v oboch liečebných skupinách (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37) sa úbytok telesnej hmotnosti o najmenej 5 % oproti východiskovej hodnote zaznamenal u 32,4 % pacientov liečených Skyclarysom v porovnaní s 2,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pediatrická populácia

Na základe hodnotenia Skyclarysu v randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní bol bezpečnostný profil Skyclarysu u pediatrických pacientov vo veku 16 rokov až menej ako 18 rokov (n = 24) konzistentný s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pre Skyclarys neexistuje žiadne špecifické antidotum. Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, dôsledne monitorujte a poskytnite im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **zatiaľ nepridelená**, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus, ktorým omaveloxolón vyvoláva svoj terapeutický účinok u pacientov s Friedreichovou ataxiou, nie je známy. Preukázalo sa, že omaveloxolón *in vitro* a *in vivo* aktivuje u ľudí a zvierat dráhu jadrového faktora 2 príbuzného jadrovému erytroidnému faktoru 2 (*nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2*, Nrf2). Dráha Nrf2 sa podieľa na bunkovej odpovedi na oxidačný stres. Existujú významné dôkazy, že hladiny a aktivita Nrf2 sú v bunkách pacientov s Friedreichovou ataxiou potlačené.

Farmakodynamické účinky

Omaveloxolón sa viaže na proteín 1 asociovaný s Kelch-like ECH (*Kelch-like ECH-associated protein 1*, Keap1), čo je proteín, ktorý reguluje aktivitu Nrf2. Väzba na Keap1 umožňuje jadrovú translokáciu Nrf2 a transkripciu jeho cieľových génov. Vo fibroblastoch izolovaných od pacientov s Friedreichovou ataxiou sa preukázalo, že omaveloxolón obnovuje hladiny proteínu Nrf2 a zvyšuje aktivitu Nrf2. Preukázalo sa tiež, že omaveloxolón v týchto bunkách, ako aj v neurónoch z myších modelov Friedreichovej ataxie, zlepšuje mitochondriálnu dysfunkciu a obnovuje redoxnú rovnováhu. U pacientov liečených omaveloxolónom sa zaznamenali dôkazy farmakodynamickej aktivity so zmenami produktov cieľových génov Nrf2, sérového feritínu a GGT v závislosti od dávky, a to v rozmedzí od 20 mg do 300 mg. U pacientov, ktorí dostávali omaveloxolón v dávke 160 mg, sa vo všeobecnosti zaznamenal najväčší nárast týchto sérových markerov oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Skyclarysu sa hodnotili ako liečba Friedreichovej ataxie v dvoch častiach randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie (štúdia 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) a v prebiehajúcom nezaslepenom predĺžení štúdie 1.

Druhá časť štúdie 1

Druhá časť štúdie 1 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrová štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti Skyclarysu u pacientov s Friedreichovou ataxiou počas 48 týždňov liečby. Celkovo sa 103 pacientov vrátane 24 dospievajúcich randomizovalo (1 : 1) na Skyclarys 150 mg/deň (N = 51) alebo placebo (N = 52). Zo štúdie 1 boli vyradení pacienti, ktorí mali pred vstupom do štúdie hladiny BNP > 200 pg/ml alebo mali v anamnéze klinicky významné ľavostranné ochorenie srdca a/alebo klinicky významné ochorenie srdca, s výnimkou miernej až stredne závažnej kardiomyopatie spojenej s Friedreichovou ataxiou. Okrem toho boli zo štúdie 1 vyradení pacienti, ktorí mali v anamnéze klinicky významné ochorenie pečene (napr. fibrózu, cirhózu, hepatitídu) alebo klinicky relevantné odchýlky v laboratórnych vyšetreniach pri skríningu vrátane hladiny ALT a/alebo AST > 1,5-násobok ULN, hladiny bilirubínu > 1,2-násobok ULN, hladiny alkalického fosfatázy > 2-násobok ULN alebo hladiny albumínu < dolná hranica referenčného intervalu (*lower limit of normal*, LLN). Randomizácia sa stratifikovala podľa stavu pes cavus. Populácia s pes cavus bola definovaná ako populácia so stratou laterálnej opory, ktorá sa stanovila vtedy, ak bolo možné vidieť pod klenbou pacienta svetlo z baterky, keď bol pacient bosý a na nohu prenášal váhu. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena skóre modifikovanej stupnice Friedreichovej ataxie (*Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) v porovnaní s placebom v 48. týždni u pacientov bez pes cavus (t. j. úplný súbor analýzy [*Full Analysis Set*, FAS]; n = 82). mFARS je klinický hodnotiaci nástroj na posúdenie fungovania pacienta, ktorý pozostáva zo 4 oblastí na hodnotenie bulbárnej funkcie, koordinácie horných končatín, koordinácie dolných končatín a stability vo vzpriamenej polohe. Maximálne skóre mFARS je 99, pričom nižšie skóre mFARS znamená menšie telesné postihnutie. V súbore FAS bolo 53,7 % mužov. Priemerný vek pri vstupe do štúdie bol 23,9 roka a priemerný vek nástupu Friedreichovej ataxie bol 15,5 roka. Východiskové skóre mFARS bolo 39,83 bodu a skóre hodnotenia činností každodenného života pri Friedreichovej ataxii (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) bolo 10,29 bodu. Priemerná dĺžka opakovania GAA1 bola 714,8. Pri vstupe do štúdie bolo 92,7 % pacientov schopných chodiť, 37,8 % malo v anamnéze kardiomyopatiu a 2,4 % malo v anamnéze diabetes mellitus.

Liečba Skyclarysom významne zlepšila skóre mFARS s rozdielom priemeru najmenších štvorcov - 2,40 (štandardná chyba 0,956) oproti placebo (p = 0,0141) (tabuľka 3). Všetky oblasti hodnotenia mFARS, vrátane schopnosti prehliatať (bulbárna funkcia), koordinácie horných končatín, koordinácie dolných končatín a stability vo vzpriamenej polohe, boli v prospech Skyclarysu oproti placebo.

Tabuľka 3 Druhá časť štúdie 1: výsledky mFARS (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Celkové mFARS		
Začiatok štúdie		
n	40	42
Priemer (SD)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
48. týždeň		
n	34	41
Priemer (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Zmena od začiatku štúdie do 48. týždňa		
Priemer LS (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Rozdiel priemeru LS (SE)	-2,40 (0,956)	-
Hodnota p oproti placebo	0,0141	

Skratky: FAS = úplný súbor analýzy, LS = najmenšie štvorce, mFARS = modifikovaná stupnica Friedreichovej ataxie. Poznámka: skóre mFARS sa môže pohybovať od 0 do 99 bodov. V každej časti mFARS je minimálne skóre 0. Maximálne skóre pre každú časť je nasledovné: 11 bodov pre bulbárnu funkciu, 36 bodov pre koordináciu horných končatín, 16 bodov pre koordináciu dolných končatín a 36 bodov pre stabilitu vo vzpriamenej polohe.

V randomizovanej populácii (N = 103), ktorá zahŕňala všetkých pacientov bez ohľadu na stav pes cavus, Skyclarys zlepšil skóre mFARS v porovnaní s placebom s rozdielom priemeru najmenších štvorcov -1,93 (štandardná chyba 0,895) (nominálna hodnota p = 0,0342).

V prieskumných analýzach podskupín bodové odhady zmien mFARS konzistentne zvýhodňovali Skyclarys oproti placebo, a to v podskupinách na základe východiskového veku, stavu schopnosti chodiť a dĺžke opakovania GAA1 (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Druhá časť štúdie 1: Zmena mFARS v 48. týždni v podskupinách (FAS)

Podskupina	Zmena priemeru najmenších štvorcov ^a (95 % IS)	Hodnota p
Vek		
< 18 rokov (n = 20)	-4,16 (-8,43; 0,12)	0,0565
≥ 18 rokov (n = 62)	-1,60 (-3,78; 0,58)	0,1485
Dĺžka opakovania GAA1 ≥ 675		
Áno (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,57)	0,0025
Nie (n = 28)	-1,94 (-5,19; 1,31)	0,2355
Stav schopnosti chodiť		
Neschopní chodiť (n = 6)	-4,57 (-11,42; 2,27)	0,1867
Schopní chodiť (n = 76)	-2,19 (-4,22; -0,17)	0,0344

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, FAS = úplný súbor analýzy, dĺžka opakovania GAA1 = dĺžka trinukleotidových opakování v alele GAA1 zloženej z 1 guanínu a 2 adenínov, mFARS = modifikovaná stupnica hodnotenia Friedreichovej ataxie.

^a Rozdiel priemeru najmenších štvorcov je Skyclarys – placebo.

Aj keď štúdia 1 nebola dostatočne silná na zistenie rozdielu v kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľoch, t. j. celkovom dojme pacienta zo zmeny (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) a klinickom celkovom dojme zo zmeny (*Clinical Global Impression of Change*, CGIC), skóre PGIC a CGIC v 48. týždni sa v populácii primárnej analýzy u pacientov liečených Skyclarysom v porovnaní s placebom numericky zlepšili (rozdiel priemeru najmenších štvorcov [*Least Squares*, LS] pre PGIC = -0,43, rozdiel priemeru LS pre CGIC = -0,13). Okrem toho liečba pacientov Skyclarysom viedla k numerickému zlepšeniu skóre FA-ADL v porovnaní s placebom, s rozdielom priemeru LS - 1,30 bodu (štandardná chyba = 0,629).

V *post hoc* analýze, v ktorej sa využívalo propensity skóre, zameranej na dlhodobú nezaslepenú liečbu Skyclarysom, mali pacienti liečení Skyclarysom po 3 rokoch nižšie skóre mFARS v porovnaní so zodpovedajúcou skupinou s neliečeným ochorením. Vzhľadom na obmedzenia údajov zozbieraných mimo kontrolovanej štúdie, ktoré môžu byť zmätočné, sa má táto prieskumná analýza interpretovať opatrne.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Skyclarysom v pediatrickej populácii vo veku od 2 rokov do 16 rokov pri liečbe Friedreichovej ataxie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Omaveloxolón sa po perorálnom podaní nalačno zdravým osobám absorboval s maximálnymi koncentráciami v plazme zvyčajne 7 až 14 hodín po podaní dávky. Pacienti s Friedreichovou ataxiou vykazovali 2,3-násobne rýchlejšiu absorpciu omaveloxolónu ako zdravé osoby nalačno.

Súbežné podanie jedla s vysokým obsahom tuku viedlo k malému (1,15-násobnému) zvýšeniu plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času 0 extrapolovanej do nekonečna (AUC_{0-inf}), ale spôsobilo 4,5-násobné zvýšenie C_{max} v porovnaní s podmienkami nalačno. Odporúča sa, aby sa Skyclarys užíval bez jedla.

Keď sa obsah kapsuly nasypal na jablkové pyrė alebo keď sa podal vo forme intaktnej kapsuly, C_{max} a AUC_{0-inf} omaveloxolónu boli podobné. Medián času do dosiahnutia C_{max} (t_{max}) omaveloxolónu sa skrátil z približne 10 hodín na 6 hodín, keď sa omaveloxolón nasypal na jablkové pyrė (pozri časť 4.2).

Absolútna alebo relatívna biologická dostupnosť omaveloxolónu nebola stanovená.

Linearita/nelinearita

U zdravých osôb nalačno sa celková plazmatická expozícia omaveloxolónu (AUC) zvyšovala v závislosti od dávky a úmerne k dávke, ale C_{max} sa zvyšovala menej ako úmerne k dávke.

Distribúcia

97 % omaveloxolónu v plazme sa viaže na proteíny. Omaveloxolón vykazuje nízku až strednú membránovú permeabilitu. Priemerný zdanlivý distribučný objem je 7 361 l (105 l/kg).

Biotransformácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [^{14}C]-omaveloxolónu zdravým mužom sa zistilo, že omaveloxolón sa eliminuje metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 na sériu 30 metabolitov, z ktorých sa kvantifikovalo a identifikovalo 7 metabolitov. Metabolity M22 a M17 boli hlavné plazmatické metabolity, pričom M22 predstavoval 18,6 % a M17 10,9 % celkovej plazmatickej rádioaktivity. Ostatné metabolity boli menej významné, každý z nich predstavoval menej ako 10 % celkovej expozície plazmatickej rádioaktivity. Žiadny z metabolitov nemá významnú farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rádioaktívne značeného omaveloxolónu zdravým mužom sa približne 92,5 % rádioaktivity v dávke zachytilo v priebehu 528 hodín: 92,4 % v stolici a 0,1 % v moči. Väčšina (90,7 %) podanej dávky sa zachytila v stolici do 96 hodín po podaní.

Priemerný zdanlivý plazmatický klírens omaveloxolónu je 109 l/h a priemerný zdanlivý terminálny plazmatický polčas je 58 hodín (32 – 94 hodín).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vplyv veku, pohlavia a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku omaveloxolónu

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že neexistuje žiadny klinicky významný vplyv veku (16 – 71 rokov), pohlavia alebo telesnej hmotnosti na farmakokinetiku omaveloxolónu a nie je potrebná úprava dávky na základe týchto faktorov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza potvrdila, že hodnoty odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie ≥ 63 ml/min/1,73 m² nemali významný vplyv na farmakokinetiku omaveloxolónu. Vplyv stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku omaveloxolónu nie je známy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B a C) bol klírens omaveloxolónu znížený, čo viedlo k vyššej plazmatickej expozícii omaveloxolónu. U osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa prejavilo až 65 % zvýšenie AUC a 83 % zvýšenie C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene sa AUC omaveloxolónu zvýšila o 117 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Údaje u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene sú však obmedzené. U osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nedošlo k žiadnej zmene AUC a iba k 29 % zvýšeniu C_{max}. Odporúčané dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie pečene je opísané v časti 4.2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Na základe panelu testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* sa omaveloxolón považuje za látku s nízkym genotoxickým potenciálom. Omaveloxolón nebol v 6-mesačnej štúdii karcinogenity u rasH2 myši karcinogénny až do dávok zodpovedajúcich približne 14,6-násobku (u samcov) a 54,5-násobku (u samíc) maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (MHRD) a systémovej expozície (AUC) u pacientov s Friedreichovou ataxiou.

Predklinické údaje odhalili toxicitu súvisiacu s omaveloxolónom. U potkanov sa po 28 dňoch dennej perorálnej expozície až do 6 mesiacov pri klinicky relevantných dávkach zaznamenalo ireverzibilné poškodenie obličiek (multifokálna renálna tubulárna degenerácia/regenerácia sprevádzaná proteinúriou). Okrem toho sa u potkanov a opíc už po 28 dňoch podávania pozorovala reverzibilná hyperplázia gastrointestinálneho traktu (predžalúdok, pažerák, hrtan), a to až do 6 mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u opíc. U jedného samca potkana zo skupiny s vysokou dávkou po 6 mesiacoch podávania bola hyperplázia skvamózneho epitelu spojená so skvamocelulárnym karcinómom zahŕňajúcim žľaznatú aj nežľaznatú časť žalúdka.

Plodnosť a skorý embryonálny vývoj

Omaveloxolón podávaný v perorálnych dávkach 1, 3 a 10 mg/kg/deň samcom potkanov 28 dní pred párením a počas celého obdobia párenia a samicam potkanov od 14 dní pred párením, počas celého obdobia párenia a do 7. dňa gravidity nezmenil plodnosť samcov ani samíc. Avšak pri dávke zodpovedajúcej približne 6-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (maximum human recommended dose, MHRD) na základe systémovej expozície došlo pred implantáciou a po nej k strate embryí, resorpcii a zníženiu počtu životaschopných embryí. Pri približne 2-násobku MHRD na základe systémovej expozície sa nevyskytli žiadne účinky na straty pred implantáciou a po nej.

Vývoj embrya a plodu

V štúdii embryofetálnej toxicity na potkanoch sa pri perorálnej dávke zodpovedajúcej približne 6-násobku MHRD na základe systémovej expozície nezistila žiadna toxicita pre matku ani embryofetálne abnormality u potkanov. Pri dávkach, ktoré dosahovali úroveň expozície 19-násobne vyššiu ako MHRD, sa však u potkanov zaznamenali straty po implantácii, resorpcia, ako aj zníženie počtu životaschopných plodov, veľkosti vrhu a telesnej hmotnosti plodu. Pri hodnotení embrya a plodu u králikov sa preukázala toxicita pre matku, ktorá bola pri úrovni dávky zodpovedajúcej expozícii nižšej (0,7-násobne) ako MHRD spojená s predčasnými pôrodmi a potratmi, ako aj s nízkou

telesnou hmotnosťou plodu; v tej istej štúdiu sa však pri približne 1,4-násobku MHRD na základe systémovej expozície nepozorovali žiadne malformácie plodu.

Prenatálny a postnatálny vývoj

V prenatálnom a postnatálnom hodnotení u potkanov bolo podávanie omaveloxolónu počas obdobia organogenézy až po laktáciu v dávkach 1, 3 a 10 mg/kg/deň spojené so zvýšeným percentom vrhov s mŕtvo narodenými mláďatami, zníženým prežívaním prvej generácie mláďat a zníženou priemernou telesnou hmotnosťou mláďat. Pri dávke približne 6-násobku MHRD na základe systémovej expozície sa u samíc F1 pozorovala znížená reprodukčná funkcia (znížený priemerný počet žltých teliesok a miest zahniezdenia) a u samcov F1 oneskorené pohlavné dozrievanie. Pri dávke približne 2-násobku MHRD na základe systémovej expozície sa nezaznamenali žiadne nežiaduce reakcie. U mláďat sa pozorovalo zvýšenie koncentrácií omaveloxolónu v plazme v závislosti od dávky, a to v dôsledku vylučovania omaveloxolónu do mlieka. Účinky boli priamo spojené s expozíciou omaveloxolónu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

predželatínovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal kapsuly

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)
žltý oxid železitý (E 172)

Potlač

šelak (E 904)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Flaša z polyetylénu s vysokou hustotou s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom s tesniacou fóliou.

Veľkosť balenia: 90 kapsúl.

Veľkosť balenia: 270 (3 balenia po 90) kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly
omaveloxolón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 50 mg omaveloxolónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublín 2
D02 E440 Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1786/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Skyclarys 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA PRE BALENIE S 3 FEAŠAMI

1. NÁZOV LIEKU

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly
omaveloxolón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 50 mg omaveloxolónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

270 (3 balenia po 90) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublín 2
D02 E440 Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1786/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Skyclarys 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠA PRE VŠETKY BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly
omaveloxolón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 50 mg omaveloxolónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Reata Ireland Limited
Block A, George's Quay Plaza
George's Quay
Dublín 2
D02 E440 Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly omaveloxolón

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Skyclarys a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skyclarys
3. Ako užívať Skyclarys
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Skyclarys
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Skyclarys a na čo sa používa

Čo je Skyclarys?

Skyclarys obsahuje liečivo omaveloxolón, ktoré v tele aktivuje špecifickú bielkovinu Nrf2.

Na čo sa Skyclarys používa?

Skyclarys sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov, ktorí majú Friedreichovu ataxiu, čo je neurodegeneratívna pohybová porucha. Friedreichova ataxia je zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré spôsobuje postupné poškodenie nervového systému a problémy s pohybom.

Ako Skyclarys účinkuje?

Bielkovina Nrf2 zohráva v tele dôležitú úlohu pri zvládaní oxidačného stresu (stavu, ktorý môže poškodiť bunky v tele) a má ochrannú funkciu pred neurodegeneratívnymi ochoreniami. U pacientov s Friedreichovou ataxiou je aktivita Nrf2 znížená. Skyclarys aktivuje Nrf2, aby mohla riadiť oxidačný stres.

V klinickom skúšaní dosiahli pacienti liečení Skyclarysom lepšie výsledky v testoch neurologických funkcií (funkcie súvisiace s nervovým systémom) ako pacienti, ktorí boli liečení neúčinnou látkou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skyclarys

Neužívajte Skyclarys, ak ste alergický na omaveloxolón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Skyclarys, obráťte sa na svojho lekára:

- Ak máte problémy s pečeňou, váš lekár môže rozhodnúť o zmene dávky alebo o nezačatí liečby Skyclarysom.

- Pred začatím užívania Skyclarysu informujte svojho lekára o všetkých liekoch, ktoré užívate.

Predtým, ako začnete užívať Skyclarys, lekár skontroluje, či správne funguje vaša pečeň, a skontroluje vašu hladinu cholesterolu. Lekár vám tiež predtým, ako začnete užívať Skyclarys, skontroluje hladinu BNP (natriuretický peptid typu B, vyšetrenie krvi na zistenie problémov so srdcom).

Počas užívania Skyclarysu sa obráťte na svojho lekára

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás počas užívania Skyclarysu objaví náhly prírastok telesnej hmotnosti, opuch nôh, členkov alebo chodidiel alebo dýchavičnosť, čo môžu byť prejavy alebo príznaky problémov so srdcom. Váš lekár rozhodne o liečbe a o tom, či sa má v užívaní Skyclarysu pokračovať.

Počas užívania Skyclarysu budete u lekára absolvovať vyšetrenia krvi. Tie budú zahŕňať vyšetrenia krvi na stanovenie funkcie pečene, aby zistil, ako funguje vaša pečeň počas užívania Skyclarysu. Ak sa objavia problémy s pečeňou, lekár rozhodne o tom, či sa má liečba Skyclarysom ukončiť. Pomocou ďalších vyšetrení krvi lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a BNP po začatí užívania Skyclarysu.

Informujte svojho lekára, ak pri užívaní Skyclarysu spozorujete úbytok telesnej hmotnosti.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte Skyclarys deťom a dospelávajúcim vo veku do 16 rokov, pretože v tejto skupine pacientov sa ešte neskúmal.

Iné lieky a Skyclarys

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, pretože niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Skyclarys účinkuje. Skyclarys môže tiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky.

Niektoré lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Skyclarysu zvýšením hladiny Skyclarysu v krvi. Medzi niektoré z týchto liekov patria:

- itraconazol, flukonazol alebo ketokonazol (antimykotiká používané na liečbu viacerých hubových infekcií),
- cyklosporín (liek používaný po transplantácii orgánov),
- ciprofloxacín alebo klaritromycín (antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií),
- fluvoxamín (antidepresívum známe ako selektívny inibitor spätného vychytávania sérotonínu [SSRI]).

Ak vám lekár predpíše jeden z týchto liekov, dávka Skyclarysu vám môže byť znížená, aby sa zabránilo vedľajším účinkom pri súbežnom užívaní oboch liekov.

Niektoré lieky môžu znížiť účinnosť Skyclarysu znížením množstva Skyclarysu v krvi. Medzi niektoré z týchto liekov patria:

- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek používaný pri miernej depresii),
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy),
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón (používajú sa na liečbu epilepsie),
- efavirenz (liek používaný pri HIV).

Skyclarys môže znížiť účinnosť iných liekov znížením množstva týchto liekov v krvi. Medzi niektoré z týchto liekov patria:

- midazolam (používa sa ako sedatívum (liek s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu) a na liečbu závažnej agitácie (pohybového telesného nepokoja)),
- repaglinid (liek na kontrolu cukrovky II. typu),
- rosuvastatín (statínový liek používaný na zníženie hladiny škodlivých tukov),
- hormonálna antikoncepcia (typ antikoncepcie, ktorá používa hormóny na zabránenie otehotneniu, napríklad tabletky, náplasti alebo krúžky).

Poradte sa so svojim lekárom, ak užívate akékoľvek lieky, najmä tie, ktoré sú uvedené vyššie, pretože môžu ovplyvniť spôsob, akým Skyclarys alebo iné lieky účinkujú.

Skyclarys a jedlo a nápoje

Počas užívania Skyclarysu nejedzte grapefruitu ani nepite grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, nesmiete Skyclarys užívať. Ak počas liečby Skyclarysom otehotníte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Antikoncepcia

Používanie Skyclarysu môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Mali by ste používať inú metódu antikoncepcie, napríklad nehormonálne vnútromaternicové teliesko (IUD) alebo bariérové antikoncepčné prostriedky (napr. kondómy). Počas liečby Skyclarysom a 28 dní po ukončení liečby Skyclarysom sa má používať spoľahlivá metóda antikoncepcie. O najvhodnejšej antikoncepcii pre vás sa poraďte so svojim lekárom.

Dojčenie

Počas liečby Skyclarysom nedojčíte svoje dieťa. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti môžu po užití tohto lieku pociťovať únavu. Ak po užití Skyclarysu pociťujete únavu, nevedte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Skyclarys obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Skyclarys

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 150 mg (3 kapsuly) raz denne.

Užívanie Skyclarysu

- Kapsuly užívajte nalačno aspoň hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.
- Kapsuly užívajte počas dňa približne v rovnakom čase.
- Kapsuly prehltnite celé a zapite pohárom vody.
- Ak nedokážete prehltnúť celé kapsuly, môžete ich otvoriť a celý obsah nasypať na 2 polievkové lyžice jablkového pyré. Celú zmes jablkového pyré a lieku musíte zjesť ihneď po jej príprave. Neuchovávajte zmes jablkového pyré a lieku na ďalšie použitie.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár môže rozhodnúť o zmene dávky alebo o nezačatí liečby Skyclarysom.

Niektoré lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky, ak sa užívajú v rovnakom čase ako Skyclarys. Ak vám lekár predpíše jeden z týchto liekov počas užívania Skyclarysu, môže váš lekár znížiť dávku Skyclarysu, aby sa zabránilo vedľajším účinkom pri súbežnom užívaní oboch liekov.

Ak po užití zvyčajnej dávky budete vracať, **neužívajte** ďalšie kapsuly ako náhradu dávky. Kapsuly užite nasledujúci deň ako zvyčajne.

Ak užijete viac Skyclarysu, ako máte

Ak užijete viac Skyclarysu, ako vám predpísal lekár, okamžite informujte lekára. Vezmite si so sebou túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Skyclarys

Ak vynecháte dávku Skyclarysu, ďalšiu dávku užite nasledujúci deň ako zvyčajne. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Skyclarys

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Niektoré vedľajšie účinky Skyclarysu môžu byť závažné alebo sa môžu stať závažnými

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, ihneď sa **obráťte na svojho lekára**.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- problémy s trávením. Môžete mať príznaky, ako sú:
 - nevoľnosť (pocit na vracanie),
 - hnačka,
 - vracanie,
 - bolesť brucha,
 - úbytok telesnej hmotnosti.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Na základe vyšetrení krvi vám lekár môže povedať, že máte:

- vysokú hladinu pečeňových enzýmov v krvi (veľmi časté, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- zvýšenú hladinu BNP (indikátor problémov so srdcom) (časté, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb),
- zmeny hladiny cholesterolu a triacylglycerolov v krvi (časté, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Váš lekár rozhodne o liečbe a o tom, či sa má v užívaní Skyclarysu pokračovať.

Ďalšie možné vedľajšie účinky Skyclarysu

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- únava,
- bolesť hrdla,
- bolesť chrbta,
- svalové kŕče,
- chrípka,
- znížená chuť do jedla.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močových ciest (infekcia orgánov, ktoré odvádzajú moč),
- menštruačné bolesti u žien (menštruačné kŕče).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Skyclarys

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak sa kapsula otvorí a zmieša s jablkovým pyrém, zmes jablkového pyrém a lieku musíte zjesť ihneď po jej príprave. Pozri časť 3 Užívanie Skyclarysu.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete že balenie je poškodené alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Skyclarys obsahuje

- Liečivo je omaveloxolón.
- Jedna kapsula obsahuje 50 mg omaveloxolónu.
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: predželatínovaný kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, bezvodý koloidný oxid kremičitý
Obal kapsuly: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), brilantná modrá FCF (E 133), žltý oxid železitý (E 172)
Potlač: šelak (E 904), oxid titaničitý (E 171)

Ako vyzerá Skyclarys a obsah balenia

Skyclarys 50 mg tvrdé kapsuly sa skladajú z nepriehľadného svetlozeleného tela kapsuly, na ktorom je bielym atramentom vytlačený nápis „RTA 408“, a z modrého viečka kapsuly, na ktorom je bielym atramentom vytlačený nápis „50“.

Skyclarys 50 mg je dostupný v balení obsahujúcom 90 tvrdých kapsúl a v balení po 3 fľašiach, z ktorých každá obsahuje 90 tvrdých kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktuje miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

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

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

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

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

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

Portugal
Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România
Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

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

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.