

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Skyclarys 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg omaveloksolona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Neprozorna trda kapsula z napisom "RTA 408", natisnjenim na svetlo zelenem telesu kapsule z belim črnilom, in napisom "50", natisnjenim na modrem pokrovčku z belim črnilom. Kapsule (velikost 0) so dolge $21,7 \pm 0,3$ mm, zunanji premer pokrovčka pa je $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Skyclarys je indicirano za zdravljenje Friedreichove ataksije pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z omaveloksolonom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s Friedreichovo ataksijo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 150 mg omaveloksolona (3 trde kapsule po 50 mg) enkrat na dan.

Zdravilo, izgubljeno z bruhanjem, se ne sme nadomestiti z dodatnim odmerkom.

Če se odmerek izpusti, je treba vzeti naslednji odmerek naslednjega dne kot običajno. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščen odmerek.

Spremembe odmerka zaradi sočasnih zdravil

Priporočeni odmerki zaradi sočasne uporabe omaveloksolona z močnimi ali zmernimi inhibitorji ali induktorji citokroma P450 (CYP) 3A4 so opisani v preglednici 1 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerkov omaveloksolona pri sočasni uporabi inhibitorjev CYP3A4

Razred sočasnih zdravil	Priporočilo glede odmerjanja
Močan inhibitor CYP3A4	Priporoča se izogibanje sočasni uporabi. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti: • Odmerek zdravila Skyclarys je treba zmanjšati na 50 mg enkrat na dan s skrbnim spremljanjem neželenih učinkov. • Če se pojavijo neželeni učinki, je treba sočasno dajanje z močnimi inhibitorji CYP3A4 prekiniti.
Zmeren inhibitor CYP3A4	Priporoča se izogibanje sočasni uporabi. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti: • Odmerek zdravila Skyclarys je treba zmanjšati na 100 mg enkrat na dan s skrbnim spremljanjem neželenih učinkov. • Če se pojavijo neželeni učinki, je treba odmerek zdravila Skyclarys dodatno zmanjšati na 50 mg enkrat na dan.

Starejši

Prilagajanje odmerka na podlagi starosti ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) zmanjšajte odmerek na 100 mg enkrat na dan s skrbnim spremljanjem neželenih učinkov. Če se pojavijo neželeni učinki, je treba razmisliti o zmanjšanju na 50 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) se je treba uporabi zdravila izogniti (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Učinka zmerne in hude ledvične okvare na farmakokinetiko omaveloksolona niso raziskovali (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Skyclarys pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Omaveloksolon je treba jemati na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Kapsule zdravila Skyclarys je treba pogoltniti cele.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih kapsul, je treba kapsulo zdravila Skyclarys odpreti in celotno vsebino potresiti na 2 jedilni žlici jabolčnega pireja. Bolniki morajo zaužiti celotno mešanico zdravila in hrane takoj na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku. Zdravila se ne sme shranjevati za poznejšo uporabo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zvišanje vrednosti aminotransferaze

V kliničnih študijah bolnikov s Friedreichovo ataksijo je bilo zdravljenje z omaveloksolonom povezano z zvišanji vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) (glejte poglavje 4.8). O zvišanju vrednosti aminotransferaz med zdravljenjem na $\geq 3 \times$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal) so poročali pri 29,4 % bolnikov, pri večini bolnikov so se najvišje vrednosti pojavile v prvih 12 tednih zdravljenja. Začetnim zvišanjem je sledila težnja k normalizaciji.

Vrednosti ALT, AST in bilirubina je treba spremljati pred uvedbo omaveloksolona, enkrat na mesec med prvimi 3 meseci zdravljenja, nato pa občasno, kot je klinično indicirano. Če se vrednost ALT ali AST zviša na $> 5 \times$ ULN, je treba omaveloksolon takoj ukiniti in takoj, ko je mogoče, ponoviti teste funkcije jeter. Če se laboratorijske nenormalnosti stabilizirajo ali izzvenijo, se lahko zdravljenje z omaveloksolonom nadaljuje. Če se vrednost ALT ali AST zviša na $> 3 \times$ ULN, bilirubin pa zviša na $> 2 \times$ ULN, je treba omaveloksolon takoj ukiniti in ponoviti teste funkcije jeter. S testiranjem je treba nadaljevati, kot je primerno. Ko se laboratorijske nenormalnosti stabilizirajo ali izzvenijo, se lahko zdravljenje z zdravilom Skyclarys nadaljuje, jetrne funkcije pa je treba ustrezno pogosto spremljati.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Omaveloksolon se primarno presnavlja s CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba močnih ali zmernih inhibitorjev CYP3A4 lahko pomembno zveča sistemsko izpostavljenost omaveloksolonu (glejte poglavje 4.5). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi močnih ali zmernih inhibitorjev CYP3A4, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka omaveloksolona in spremljanju (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba omaveloksolona z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 lahko znatno zmanjša izpostavljenost omaveloksolonu (glejte poglavje 4.5), kar lahko zmanjša učinkovitost omaveloksolona. Bolnike, ki se zdravijo z omaveloksolonom, je treba opozoriti, naj se izogibajo sočasni uporabi induktorjev CYP3A4, medtem ko jemljejo omaveloksolon. Če je mogoče, je treba razmisliti o alternativnih zdravilih (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Nenormalnosti lipidov

Zdravljenje z omaveloksolonom je bilo povezano z zvišanji vrednosti holesterola v obliki lipoproteina majhne gostote (LDL - low-density lipoprotein) in znižanji vrednosti holesterola v obliki lipoproteina velike gostote (HDL - high-density lipoprotein). Vrednosti lipidov je treba oceniti pred uvedbo omaveloksolona, med zdravljenjem pa jih je treba občasno spremljati. Nenormalnosti lipidov je treba obravnavati v skladu s standardnimi kliničnimi smernicami.

Zvišanje vrednosti natriuretskega peptida tipa B (BNP - B-type natriuretic peptide)

Zdravljenje z omaveloksolonom je bilo povezano z zvišanji vrednosti BNP, a brez sočasnega zvišanja krvnega tlaka ali povezanih dogodkov preobremenitve s tekočino ali kongestivnega srčnega popuščanja. V študiji 1 je skupno 13,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, imelo zvišanje vrednosti BNP od izhodišča in vrednosti BNP nad ULN (100 pg/ml), v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Skyclarys, je bila pogostnost zvišanja vrednosti BNP nad 200 pg/ml, 3,9 %. Ni jasno, ali je zvišanje vrednosti BNP v študiji 1 povezano z zdravilom Skyclarys ali z boleznijo srca, ki je povezana s Friedreichovo ataksijo.

V študiji s sorodno spojino pri diabetičnih bolnikih s kronično boleznijo ledvic (KBL) so pri bolnikih s stadijem IV KBL ugotovili čezmerne dogodke popuščanja srca zaradi preobremenitve s tekočino. Izhodiščno vrednost BNP > 200 pg/ml in predhodno hospitalizacijo zaradi kongestivnega popuščanja srca so identificirali kot dejavnika tveganja za popuščanje srca pri bolnikih, ki so imeli KBL stadija IV, ne pa pri bolnikih, ki so imeli KBL stadija 3b.

Kardiomiopatija in diabetes mellitus sta pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo pogosta. Pred in občasno med zdravljenjem je treba spremljati vrednost BNP. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih kongestivnega popuščanja srca, povezanega s preobremenitvijo s tekočino, na primer nenadnem povečanju telesne mase ($\geq 1,4$ kg v 1 dnevu ali $\geq 2,3$ kg v 1 tednu), perifernih edemih in zasoplosti. Če se razvijejo znaki in simptomi preobremenitve s tekočino, je treba vrednost BNP (ali NT-proBNP) spremljati in obravnavati v skladu s standardnimi kliničnimi smernicami. Med obvladovanjem preobremenitve s tekočino je treba zdravljenje z zdravilom Skylarys začasno prekiniti. Če preobremenitve s tekočino ni mogoče ustrezno obvladovati, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Skylarys. Po klinični presoji je zelo priporočljivo pogostejše spremljanje bolnikov z nedavno hospitalizacijo zaradi preobremenitve s tekočino zaradi osnovne kardiomiopatije, diabetično KBL stadija IV ali drugimi etiologijami.

Zmanjšanje telesne mase

Zdravljenje z zdravilom Skylarys je bilo povezano z blagim zmanjšanjem telesne mase. Svetujte bolnikom, naj redno spremljajo svojo telesno maso. Podrobneje ovrednotite bolnika, če se pojavi nepojasnjeno ali klinično pomembno zmanjšanje telesne mase.

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Skylarys je povezano s tveganjem za preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in izpuščajem (glejte poglavje 4.8).

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 51 bolnikih, ki so jih zdravili z odmerkom zdravila Skylarys 150 mg/dan 48 tednov, je bila pogostnost dogodkov preobčutljivosti zelo pogosti ($\geq 1/10$). Noben dogodek ni bil resen, vsi dogodki, o katerih so poročali pri udeležencih, ki so prejeli omaveloksolon, pa so bili blagi po resnosti. Povprečni čas do pojava v skupini, ki je prejela omaveloksolon, je bil 135 dni (najmanj: 3 dni, največ: 360 dni, mediana: 95 dni). O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo in izpuščajem, so poročali tudi v obdobju trženja in v drugih kliničnih preskušanjih. V obdobju trženja so poročali o enem resnem primeru preobčutljivosti na zdravilo, vsi dogodki, o katerih so poročali v drugih kliničnih preskušanjih, pa so bili blagi do zmerni po resnosti. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba skladno s potrebami izvesti ustrezne ukrepe. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi preobčutljivosti.

Zdravilo Skylarys vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Omaveloksolon je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba močnih ali zmernih inhibitorjev ali induktorjev CYP3A4 bo vplivala na farmakokinetiko omaveloksolona.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko omaveloksolona

Močni ali zmerni inhibitorji CYP3A4

V klinični študiji je sočasna uporaba zdravila Skylarys z itrokonazolom, močnim inhibitorjem CYP3A4, zvečala površino pod krivuljo (vrednost $AUC_{0-\infty}$) in najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 4-krat oziroma 3-krat. V klinični študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba verapamila (120 mg enkrat na dan) zvečala vrednosti AUC in C_{max} za 1,24-krat oziroma 1,28-krat. Verapamil je znan zmeren inhibitor CYP3A4 in inhibitor prenašalca P-gp. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi močnih ali zmernih inhibitorjev CYP3A4, je treba razmisliti o zmanjšanju

odmerka zdravila Skyclarys in spremljanju (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Nekateri primeri močnih in zmernih inhibitorjev CYP3A4 so klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, ciprofloksacin, ciklosporin, flukonazol in fluvoksamin.

Ker sta grenivka in grenivkin sok inhibitorja CYP3A4, je treba bolnike opozoriti, naj se jima med jemanjem zdravila Skyclarys izogibajo.

Močni ali zmerni induktorji CYP3A4

V klinični študiji je sočasno dajanje omaveloksolona z efavirenzom, zmernim induktorjem CYP3A4, zmanjšalo površino pod krivuljo (AUC_{0-inf}) in najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 49 % oziroma 38 %. Zaradi možne izgube učinkovitosti je treba bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Skyclarys, opozoriti, naj se izogibajo uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4, takoj ko jemljejo zdravilo Skyclarys, in treba je razmisliti o alternativnih zdravilih, če je to mogoče. Nekateri primeri močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4 so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, rifampicin, šentjanževka in efavirenz.

Učinek omaveloksolona na druga zdravila

Naslednja zdravila so ovrednotili v kliničnih študijah z omaveloksolonom 150 mg pri zdravih osebah:

Substrati CYP3A4

Vrednost AUC midazolama, ki je substrat CYP3A4, se je zmanjšala za približno 45 %, če so ga uporabljali sočasno z omaveloksolonom, kar kaže na to, da je omaveloksolon šibek induktor CYP3A4 in lahko zmanjša izpostavljenost substratom CYP3A4. Sočasna uporaba z zdravilom Skyclarys lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Bolnikom svetujte, naj se izogibajo sočasni uporabi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi (npr. tabletki, obližu, obročku), vsadkom in tabletam, ki vsebujejo samo progestin (glejte poglavje 4.6).

Substrati CYP2C8

Vrednost AUC repaglinida, ki je substrat CYP2C8, se je zmanjšala za približno 35 %, če so ga uporabljali sočasno z omaveloksolonom, kar kaže na to, da je omaveloksolon šibek induktor CYP2C8 in lahko zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C8.

Substrati BCRP

Vrednost AUC rosuvastatina, ki je substrat BCRP in OATP1B1, se je zmanjšala za približno 30 %, če so ga uporabljali sočasno z omaveloksolonom, kar kaže na to, da je omaveloksolon šibek induktor BCRP in lahko zmanjša izpostavljenost substratom BCRP.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi omaveloksolona pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Skyclarys ne smete uporabljati pri nosečnicah ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Skyclarys, med zdravljenjem in 28 dni po prenehanju zdravljenja.

Zdravilo Skyclarys lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Svetujte bolnicam, naj se izogibajo sočasni uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov (npr. tabletki, obliža, obročka). Svetujte ženskam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, naj uporabljajo alternativno metodo kontracepcije (npr. nehormonski intrauterini sistem) ali dodatne nehormonske kontraceptive (npr. kondome) med sočasno uporabo zdravila Skyclarys in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njim.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti omaveloksolona v materinem mleku. Omaveloksolon je prisoten v mleku doječih podgan in je pri potomstvu povzročil z zdravljenjem povezane učinke (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Zdravila Skyclarys se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni podatkov o učinku zdravila Skyclarys na plodnost pri človeku. Podatki na živalih niso pokazali zmanjšanja plodnosti starševskega samca ali samice (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Omaveloksolon ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju omaveloksolona se lahko pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri zdravlilu Skyclarys, so zvišana vrednost ALT in glavobol (37,3 % vsak); zmanjšana telesna masa (34,0 %); navzea (33,3 %); zvišana vrednost AST in utrujenost (21,6 % vsaka); driska (19,6 %); orofaringealna bolečina (17,6 %); bruhanje (15,7 %), bolečina v hrbtu, mišični spazmi in gripa (13,7 % vsak); in zmanjšan apetit (11,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 51 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Skyclarys 150 mg/dan 48 tednov (mediana izpostavljenost 0,92 bolnikov-let), so navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Izbrani neželeni učinki so podrobneje opisani v naslednji preglednici 2.

Preglednica 2 Neželeni učinki

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	zelo pogosti
	okužba sečil	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, vključno s koprivnico in izpuščajem ^a	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti
	hipertrigliceridemija	pogosti
	zvišan lipoprotein zelo majhne gostote	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	orofaringealna bolečina	zelo pogosti
Bolezni prebavil	navzea	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
	bruhanje	zelo pogosti
	bolečina v zgornjem delu trebuha	pogosti

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
	bolečina v trebuhu	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana vrednost ALT	zelo pogosti
	zvišana vrednost AST	zelo pogosti
	zvišana vrednost GGT	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	zelo pogosti
	mišični spazmi	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	dismenoreja	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti
Preiskave	zvišana vrednost BNP ^b	pogosti
	zmanjšana telesna masa ^c	zelo pogosti

^a Poročali so o primerih v obdobju trženja, z neznano pogostnostjo.

^b Na podlagi laboratorijskih ocen z vrednostmi > 200 pg/ml.

^c Na podlagi telesne mase, izmerjene v ambulantni, z zmanjšanjem telesne mase med zdravljenjem $\geq 5\%$.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; BNP = natriuretski peptid tipa B; GGT = gama glutamiltransferaza.

Opis neželenih učinkov

Bolezni prebavil

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Skyclarys v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, se je navzea pojavila pri 33,3 % bolnikov, driska pri 19,6 % bolnikov, bruhanje pri 15,7 % bolnikov, bolečina v zgornjem delu trebuha pri 9,8 % bolnikov in bolečina v trebuhu pri 7,8 % bolnikov. Vsi dogodki so bili po resnosti ocenjeni kot blagi ali zmerni, 75,8 % dogodkov pa se je pojavilo v prvih 12 tednih zdravljenja.

Zvišanja vrednosti aminotransferaz

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Skyclarys v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, so neželeni učinki zvišanja vrednosti aminotransferaz vključevali: vrednost ALT zvišana pri 37,3 % bolnikov, vrednost AST zvišana pri 21,6 % bolnikov in vrednost gama glutamiltransferaze (GGT) zvišana pri 5,9 % bolnikov. Zdravljenje je bilo začasno prekinjeno zaradi zvišanja vrednosti aminotransferaz pri 11,8 % vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skyclarys. Enemu bolniku (2 %) so po protokolu ukinili zdravljenje zaradi zvišanja vrednosti aminotransferaz.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT ali AST med zdravljenjem $\geq 3 \times \text{ULN}$ 29,4 %, od teh jih je 15,7 % imelo zvišanje $\geq 5 \times \text{ULN}$. Zvišanja vrednosti za $\geq 3 \times \text{ULN}$ so bila na splošno prehodna in reverzibilna, 80 % teh bolnikov je imelo najvišje ravni v prvih 12 tednih zdravljenja. Nobeden od teh bolnikov ni imel ob pregledu, ko je prenehal jemati zdravilo, raven vrednosti ALT ali AST $\geq 3 \times \text{ULN}$. Ob nadaljevanju zdravljenja ali po prekinitvi zdravljenja so se povprečne vrednosti na splošno zmanjševale proti izhodišču. Noben bolnik ni imel spremljajočega zvišanja vrednosti celotnega bilirubina za $> 1,5 \times \text{ULN}$.

Zvišanje vrednosti BNP

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, ugotovili zvišanja laboratorijskih vrednosti BNP. Povprečne vrednosti BNP so bile zvišane v 4. tednu in ostale zvišane do konca 48. tedna, povprečna zvišanja so bila največja v 24. tednu. Povprečne vrednosti BNP so ostale pod ULN ($< 100 \text{ pg/ml}$). Pri skupno 13,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, se je vrednost BNP zvišala od izhodišča in so imeli vrednost BNP nad ULN (100 pg/ml), v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo; 3,9 % bolnikov je imelo, tačas ko so se zdravili, vrednosti BNP, ki so presegle 200 pg/ml . Zaradi zvišanja vrednosti BNP ni prišlo do prekinitve zdravljenja.

Nenormalnosti lipidov

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Skyclarys v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, so pri 3,9 % bolnikov poročali o hipertrigliceridemiji, o zvišani vrednosti lipoproteina zelo majhne gostote so poročali pri 3,9 % bolnikov, o hiperholesterolemiji pa so poročali pri 2,0 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z zdravilom Skyclarys, se je v 48. tednu povprečna raven LDL zvišala za približno 25 mg/dl, povprečna raven HDL pa znižala za približno 5 mg/dl. Po ukinitvi zdravila Skyclarys sta se povprečni ravni LDL in HDL vrnila v izhodišče.

Zmanjšanje telesne mase

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so poročali o zmanjšanju telesne mase pri 2,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V nobeni od obeh skupin niso poročali o resnih neželenih učinkih ali prekinitev zaradi zmanjšane apetita ali zmanjšane telesne mase.

Zmanjšanje telesne mase so ugotavljali po 24. tednu. Povprečno zmanjšanje telesne mase glede na izhodišče je bilo 1,35 kg (SD 3,585 kg) v skupini z zdravilom Skyclarys, povprečno zvečanje telesne mase glede na izhodišče v skupini s placebom pa je bilo 1,17 kg (SD 4,108 kg) po 48. tednih zdravljenja. Med vsemi bolniki z izhodiščnim ITM < 25 kg/m² v obeh zdravljenih skupinah (zdravilo Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37) so ugotovili izgubo vsaj 5 % telesne mase od izhodišča pri 32,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, v primerjavi z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Na podlagi ovrednotenja zdravila Skyclarys v randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah se je varnostni profil zdravila Skyclarys pri pediatričnih bolnikih, starih od 16 let do manj kot 18 let (n = 24), skladal z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnemnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravilo Skyclarys ni specifičnega antidota. Bolnike, ki zaužijejo prevelik odmerek, skrbno spremljajte in jim nudite ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX25

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizem, s katerim omaveloksolon doseže svoj terapevtski učinek pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo, ni znan. Dokazali so, da omaveloksolon aktivira transkripcijsko pot nuklearnega faktorja Nrf2 ((erythroid-derived 2)-like 2) *in vitro* ter *in vivo* pri živalih in človeku. Pot Nrf2 je vpletena v celični odgovor na oksidativni stres. Obstaja veliko dokazov, da so ravni in aktivnost Nrf2 v celicah bolnikov s Friedreichovo ataksijo zmanjšane.

Farmakodinamični učinki

Omaveloksolon se veže na Kelchu podobno z ECH povezano beljakovino 1 (Keap1), ki uravnava aktivnost Nrf2. Vezava na Keap1 omogoča jedrno translokacijo Nrf2 in transkripcijo njegovih tarčnih genov. V fibroblastih, izoliranih iz bolnikov s Friedreichovo ataksijo, so dokazali, da omaveloksolon obnovi ravni beljakovine Nrf2 in zveča aktivnost Nrf2. Dokazali so tudi, da omaveloksolon rešuje disfunkcijo mitohondrijev in obnovi ravnovesje med oksidacijo in redukcijo v teh celicah, pa tudi v nevronih iz mišjih modelov Friedreichove ataksije. Dokaze farmakodinamske aktivnosti so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z omaveloksolonom, s spremembami, odvisnimi od odmerka, produktov tarčnih genov Nrf2, serumskega feritina in vrednosti GGT, v razponu odmerkov od 20 mg do 300 mg. Bolniki, ki so prejeli omaveloksolon 160 mg, so na splošno kazali največje zvečanje teh serumskih označevalcev od izhodišča.

Vpliv omaveloksolona na interval QT

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivnim zdravilom kontrolirani, navzkrižni trosmerni študiji QTc pri zdravih preiskovancih omaveloksolon in njegova glavna presnovka (M17 in M22) sami ali v kombinaciji niso povzročili klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc, ker je bila zgornja meja ocene dvostranskega 90-odstotnega IZ pod regulativno mejno vrednostjo, ki je 10 ms. Povprečna C_{max} omaveloksolona 319,4 ng/ml v študiji je bila 4,5-kratnik napovedane povprečne C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja (71,5 ng/ml) pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo in pokriva najslabši možni scenarij klinične izpostavljenosti, ki je 4,5-kratno zvečanje C_{max} , če dajemo omaveloksolon skupaj s hrano.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Skyclarys so ocenili kot zdravljenje za Friedreichovo ataksijo v dveh delih randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije (študija 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) in v odprtem podaljšanju študije 1, ki še poteka.

Študija 1, drugi del

Študija 1, drugi del je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana, multicentrična študija za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti zdravila Skyclarys pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo za 48 tednov zdravljenja. Skupno 103 bolnike, vključno s 24 mladostniki, so randomizirali (1 : 1) na zdravilo Skyclarys 150 mg/dan (N = 51) ali placebo (N = 52). Bolnike so izključili iz študije 1, če so imeli pred vključitvijo v študijo vrednosti BNP > 200 pg/, ali anamnezo klinično pomembne levostranske bolezni srca in/ali klinično pomembno bolezen srca, z izjemo blage do zmerne kardiomiopatije, povezane s Friedreichovo ataksijo. Dodatno so bili bolniki izključeni iz študije 1, če so imeli anamnezo klinično pomembne bolezni jeter (npr. fibroze, ciroze, hepatitisa) ali klinično pomembna odstopanja v laboratorijskih preiskavah ob presejanju, vključno z vrednostjo ALT in/ali AST > 1,5-krat ULN, bilirubinom > 1,2-krat ULN, alkalno fosfatazo > 2-krat ULN ali albuminom < spodnja meja normalnih vrednosti (LLN - lower limit of normal). Randomizacijo so stratificirali po statusu obokanega stopala (pes cavus). Populacijo z obokanim stopalom so opredelili kot tisto z izgubo lateralne opore, pri kateri je bilo mogoče videti svetlobo žepne svetilke pod bolnikovim stopalnim lokom, kadar je bila noga bosa in obremenjena s telesno maso. Primarni kriterij učinkovitosti je bila sprememba rezultata modificirane lestvice za ocenjevanje Friedreichove ataksije (mFARS - modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) v primerjavi s placebom v 48. tednu za bolnike brez obokanega stopala (tj. celotna skupina za analizo [FAS – full analysis set]; n = 82). mFARS je orodje za klinično ocenjevanje za oceno bolnikovih funkcij, ki jih sestavljajo 4 domene za ocenjevanje bulbarnih funkcij, koordinacije zgornjih udov, koordinacije spodnjih udov in stabilnosti v pokončnem položaju. mFARS ima največji možni rezultat 99, manjši rezultat mFARS pomeni manjšo telesno okvaro. V FAS je bilo 53,7 % moških. Povprečna starost ob vstopu v študijo je bila 23,9 leta, povprečna starost ob nastopu Friedreichove ataksije pa 15,5 leta. Izhodiščna rezultata mFARS in aktivnosti vsakdanjega življenja pri Friedreichovi ataksiji (FA-ADL - Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living) sta bila 39,83 oziroma 10,29 točke. Povprečna dolžina ponovljenih trinukleotidnih

zaporedij v alelu GAA1 je bila 714,8. Ob vstopu v študijo je bilo 92,7 % bolnikov pokretnih, 37,8 % bolnikov je imelo anamnezo kardiomiopatije, 2,4 % bolnikov pa anamnezo sladkorne bolezni.

Zdravljenje z zdravilom Skyclarys je značilno izboljšalo rezultate mFARS, s povprečno razliko po metodi najmanjših kvadratov -2,41 (standardna napaka 0,955) v primerjavi s placebom ($p = 0,0138$) (preglednica 3). Vsi sestavni deli ocene mFARS, ki vključujejo sposobnost požiranja (bulbarna funkcija), koordinacijo zgornjih udov, koordinacijo spodnjih udov in stabilnost v pokončnem položaju, so bili boljši pri zdravlilu Skyclarys kot pri placebu.

Preglednica 3 Študija 1, drugi del: rezultati mFARS (FAS)

	Zdravilo Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Skupni mFARS		
izhodišče		
n	40	42
povprečje (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
48. teden		
n	34	41
povprečje (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
sprememba v 48. tednu od izhodišča		
povprečje po metodi najmanjših kvadratov (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov (SE)	-2,41 (0,955)	-
vrednost p proti placebu	0,0138	

Okrajšave: FAS = celotna skupina za analizo (Full Analysis Set); LS = metoda najmanjših kvadratov (least squares); mFARS = modificirana lestvica za ocenjevanje Friedreichove ataksije (modified Friedreich's ataxia rating scale).

Opomba: rezultati mFARS lahko segajo od 0 do 99 točk. Znotraj vsakega dela mFARS je najmanjši možni rezultat 0.

Največji možni rezultat za vsak del lestvice je: 11 točk za bulbarno funkcijo, 36 točk za koordinacijo zgornjih udov, 16 točk za koordinacijo spodnjih udov in 36 točk za stabilnost v pokončnem položaju.

V vsej randomizirani populaciji (N = 103), v katero so bili vključeni vsi bolniki ne glede na status obokanega stopala, je zdravilo Skyclarys izboljšalo rezultate mFARS v primerjavi s placebom, s povprečno razliko po metodi najmanjših kvadratov -1,94 (standardna napaka 0,894) (nominalna $p = 0,0331$).

V raziskovalnih analizah podskupin so bile točkovne ocene sprememb mFARS dosledno boljše pri zdravlilu Skyclarys kot pri placebu v podskupinah na podlagi izhodiščne starosti, stanja pokretnosti in dolžine ponovljenih trinukleotidnih zaporedij v alelu GAA1 (preglednica 4).

Preglednica 4 Študija 1, drugi del: Spremembe mFARS v 48. tednu v podskupinah (FAS)

Podskupina	Povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov ^a (95 % IZ)	Vrednost p
Starost		
< 18 let (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 let (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Dolžina ponovljenih zaporedij v GAA1 ≥ 675		
Da (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Ne (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325

Podskupina	Povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov ^a (95 % IZ)	Vrednost p
Stanje pokretnosti		
nepokretni (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
pokretni (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; FAS = celotna skupina za analizo; dolžina ponovljenih zaporedij v GAA1 = dolžina ponovljenih trinukleotidnih zaporedij v alelu GAA1, sestavljenih iz 1 gvanina in 2 adeninov; mFARS= modificirana lestvica za ocenjevanje Friedreichove ataksije.

^a Povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov je zdravilo Skyclarys – placebo.

Čeprav študija 1 ni bila zasnovana za odkrivanje razlike v ključnih sekundarnih kriterijih, bolnikovem globalnem vtisu sprememb (PGIC - Patient Global Impression of Change) in kliničnem globalnem vtisu sprememb (CGIC - Clinical Global Impression of Change), sta se rezultata PGIC in CGIC v 48. tednu številčno izboljšala pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Skyclarys, v primerjavi s placebom v primarno analizirani populaciji (povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov [LS] pri PGIC = -0,43; povprečna razlika po LS pri CGIC = -0,13). Poleg tega je zdravljenje bolnikov z zdravilom Skyclarys povzročilo številčno izboljšane rezultate FA-ADL v primerjavi s placebom, s povprečno razliko po metodi najmanjših kvadratov -1,30 točke (standardna napaka = 0,629).

V analizi *post hoc* z oceno primerljive nagnjenosti dolgoročnega odprtega zdravljenja z zdravilom Skyclarys so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Skyclarys, po 3 letih manjše rezultate mFARS kot ujemajoča se skupina z običajnim potekom bolezni. Raziskovalno analizo je treba previdno interpretirati spričo omejitev podatkov, zbranih zunaj kontrolirane študije, kar bi lahko vplivalo moteče.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij zdravljenja Friedreichove ataksije z zdravilom Skyclarys za pediatrično populacijo, staro od 2 let do manj kot 16 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Omaveloksolon se je absorbiral po peroralnem dajanju pri zdravih teščajih osebah z najvišjimi plazemskimi koncentracijami, ki so jih navadno ugotovili 7 do 14 ur po odmerku. Pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo se je omaveloksolon absorbiral 2,3-krat hitreje kot pri teščajih zdravih osebah.

Sočasno dajanje z zelo mastnim obrokom je povzročilo majhno zvečanje (1,15-krat) površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, od časa 0, ekstrapolirano v neskončnost (vrednost $AUC_{0-\infty}$), vendar je povzročilo 4,5-kratno zvečanje vrednosti C_{max} v primerjavi s stanjem na tešče. Priporočljivo je jemanje zdravila Skyclarys brez hrane.

Vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ omaveloksolona sta bili podobni, če so vsebino kapsule potresli na jabolčni pire ali če so jo dali v obliki intaktnih kapsul. Mediana časa do C_{max} (t_{max}) omaveloksolona se je skrajšala s približno 10 ur na 6 ur, če so ga potresli na jabolčni pire (glejte poglavje 4.2).

Absolutne ali relativne biološke uporabnosti omaveloksolona niso določili.

Linearnost/nelinearnost

Skupna izpostavljenost plazemskemu omaveloksolonu (vrednost AUC) se je povečala odvisno od odmerka in sorazmerno z odmerkom, C_{max} pa se je pri zdravih teščajih osebah povečala manj kot sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

Omaveloksolon se v 97 % veže na beljakovine v človeški plazmi. Omaveloksolon kaže majhno do zmerno membransko permeabilnost. Povprečni navidezni porazdelitveni volumen je 7361 l (105 l/kg).

Biotransformacija

Potem ko so zdravim moškim preiskovancem dali enkratni peroralni odmerek [^{14}C]-omaveloksolona, so ugotovili, da se omaveloksolon odstranjuje iz telesa s presnovo preko CYP3A4 v vrsto 30 presnovkov, od katerih so 7 presnovkov kvantificirali in identificirali. Presnovka M22 in M17 sta bila pomembna plazemska presnovka, ki sta predstavljala 18,6 % oziroma 10,9 % celotne plazemske radioaktivnosti. Drugi presnovki so bili manj pomembni, vsak je predstavljal manj kot 10 % izpostavljenosti celotni plazemski radioaktivnosti. Nobeden od presnovkov ni bil pomembno farmakološko aktiven.

Izločanje

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka radioaktivno označenega omaveloksolona zdravim moškim preiskovancem so približno 92,5 % radioaktivnosti iz odmerka prestregli v 528-urnem obdobju zbiranja: 92,4 % v blatu in 0,1 % v urinu. Večino (90,7 %) danega odmerka so prestregli v blatu v 96 urah po dajanju.

Povprečni navidezni plazemski očistek omaveloksolona je 109 l/h, povprečni navidezni plazemski končni razpolovni čas pa 58 ur (32-94 ur).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Vpliv starosti, spola in telesne mase na farmakokinetiko omaveloksolona

Populacijsko farmakokinetične analize kažejo, da ni klinično pomembnega vpliva starosti (16-71 let), spola ali telesne mase na farmakokinetiko omaveloksolona in prilagoditve odmerka na podlagi teh dejavnikov niso potrebne.

Bolniki z okvaro ledvic

Populacijsko farmakokinetična analiza je potrdila, da ocenjene vrednosti hitrosti glomerulne filtracije $\geq 63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ niso pomembno vplivale na farmakokinetiko omaveloksolona. Vpliv zmerne ali hude okvare ledvic na farmakokinetiko omaveloksolona je neznan.

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z zmerno in hudo okvaro jeter (razred B in C po Child-Pughu) je bil očistek omaveloksolona zmanjšan, kar je povzročilo večjo plazemsko izpostavljenost omaveloksolonu. Osebe z zmerno okvaro jeter so pokazale do 65-odstotno zvečanje vrednosti AUC in 83-odstotno zvečanje vrednosti C_{max} v primerjavi z osebami z normalno funkcijo jeter. Pri osebah s hudo okvaro jeter se je vrednost AUC omaveloksolona zvečala za 117 % v primerjavi z osebami z normalno funkcijo jeter. Vendar pa je podatkov pri osebah s hudo okvaro jeter malo. Pri osebah z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) se vrednost AUC ni spremenila, vrednost C_{max} pa se je zvečala le za 29 %. Priporočeno odmerjanje za bolnike z jetrno okvaro je opisano v poglavju 4.2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Na podlagi niza testov mutagenosti *in vitro* in *in vivo* se smatra, da ima omaveloksolon majhen genotoksični potencial. Omaveloksolon ni bil kancerogen v 6-mesečni študiji kancerogenosti pri miših rasH2 do odmerkov, ki ustrezajo približno 14,6-kratniku oziroma 54,5-kratniku največjega

priporočenega odmerka za človeka (MHRD - maximum human recommended dose) pri moških oziroma ženskah in sistemske izpostavljenosti (vrednost AUC) pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo.

Predklinični podatki so razkrili toksičnosti, povezane z omaveloksolonom. Pri podganah so ugotovili ireverzibilno poškodbo ledvic (multifokalno degeneracijo/regeneracijo ledvičnih tubulov, ki jo je spremljala proteinurija) pri klinično relevantnih ravneh odmerkov po 28 dneh dnevne peroralne izpostavljenosti, ki je trajala do 6 mesecev. Nadalje so pri podganah in opicah ugotovili reverzibilno hiperplazijo prebavil (predželodec, požiralnik, grlo) že po 28 dneh odmerjanja, ki je trajalo do 6 ali 9 mesecev pri podganah oziroma opicah. Pri enem podganjem samcu iz skupine z velikim odmerkom je bila po 6 mesecih odmerjanja hiperplazija skvamoznega epitelija povezana s skvamoznoceličnim karcinomom, ki je zajel neglandularni in glandularni želodec.

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

Omaveloksolon, ki so ga dajali v peroralnih odmerkih 1, 3 in 10 mg/kg/dan samcem podgan 28 dni pred parjenjem in do konca obdobja parjenja in samicam podgan od 14 dni pred parjenjem, do konca obdobja parjenja in do 7. dne brejosti, ni spremenil plodnosti samcev ali samic. Vendar pa je prišlo do izgube zarodkov pred ugnezdenjem in po njem, resorpcij in zmanjšanja števila za življenje sposobnih zarodkov pri odmerku, ki je ustrezal približno 6-kratniku največjega priporočenega odmerka za človeka (MHRD - maximum human recommended dose) na podlagi sistemske izpostavljenosti. Nobenih učinkov na izgube pred ugnezdenjem in po njem ni bilo pri približno 2-kratniku MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti.

Razvoj zarodka in ploda

V študiji toksičnosti za zarodek in plod pri podganah niso odkrili toksičnosti za mater ali nenormalnosti zarodka ali ploda pri podganah pri peroralnem odmerku, ki je ustrezal približno 6-kratniku MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti. Vendar pa so pri odmerkih, ki so dosegali ravni izpostavljenosti 19-kratnika MHRD, pri podganah ugotovili izgubo po ugnezdenju, resorpcije in tudi zmanjšanje števila za življenje sposobnih plodov, velikosti legla in telesne mase plodov. Ocenjevanje zarodkov in plodov pri kuncih je pokazalo toksičnost za mater, ki je bila povezana z zgodnjo kotitvijo in prekinitvijo nosečnosti, pa tudi majhno telesno maso plodov pri ravni odmerka, ki je ustrezala izpostavljenostim, ki so bile manjše (0,7-kratnik) kot tiste pri MHRD; vendar pa v isti študiji niso ugotovili fetalnih malformacij pri približno 1,4-kratniku MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti.

Predporodni in poporodni razvoj

V predporodnem in poporodnem ocenjevanju pri podganah je bilo dajanje omaveloksolona med obdobjem organogeneze do konca laktacije v odmerkih 1, 3 in 10 mg/kg/dan povezano z zvečanim odstotnim deležem legel z mrtvorojenimi mladički, zmanjšanim preživetjem prve generacije mladičkov in zmanjšano povprečno telesno maso mladičkov. Zmanjšano reproduktivno funkcijo (zmanjšano povprečno število rumenih teles in ugnezditvenih mest) pri samicah F1 in odloženo spolno dozorelost pri samcih F1 so ugotovili pri ravni odmerkov, ki je bila približno 6-kratnik MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti. Neželenih učinkov niso ugotovili pri odmerku, ki je bil približno 2-kratnik MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti. Od odmerka odvisno zvišanje plazemskih koncentracij omaveloksolona so ugotovili pri mladičih zaradi izločanja omaveloksolona v mleko. Učinki so bili neposredno povezani z izpostavljenostjo omaveloksolonu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

koruzni škrob, predgelirani
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
silicijev oksid, koloidni, brezvodni

Ovojnica kapsule

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote s polipropilenskim pokrovčkom, varnim za otroke in indukcijsko zavarjenim s folijo.

Velikost pakiranja: 90 kapsul.

Velikost pakiranja: 270 kapsul (3 pakiranja po 90 kapsul).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. februar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA Z ENO ENOTO****1. IME ZDRAVILA**

Skyclarys 50 mg trde kapsule
omaveloksolon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg omaveloksolona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1786/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Skyclarys 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S 3 PLASTENKAMI****1. IME ZDRAVILA**

Skyclarys 50 mg trde kapsule
omaveloksolon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg omaveloksolona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

270 (3 pakiranja po 90) trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1786/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Skyclarys 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA ZA VSA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Skyclarys 50 mg trde kapsule
omaveloksolon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg omaveloksolona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Skyclarys 50 mg trde kapsule omaveloksolon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Skyclarys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skyclarys
3. Kako jemati zdravilo Skyclarys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Skyclarys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Skyclarys in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Skyclarys?

Zdravilo Skyclarys vsebuje učinkovino omaveloksolon, ki aktivira določeno beljakovino, Nrf2, v vašem telesu.

Za kaj se zdravilo Skyclarys uporablja?

Zdravilo Skyclarys se uporablja za zdravljenje odraslih in mladostnikov, ki so stari najmanj 16 let in imajo Friedreichovo ataksijo, nevrodegenerativno gibalno bolezen. Friedreichova ataksija je redka podedovana bolezen, ki povzroča napredujoče okvare živčevja in težave z gibanjem.

Kako deluje zdravilo Skyclarys?

Beljakovina v vašem telesu, ki se imenuje Nrf2, ima ključno vlogo pri obvladovanju oksidativnega stresa (stanje, ki lahko okvari celice vašega telesa) in ima varovalno vlogo pred nevrodegenerativnimi boleznimi. Pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo je aktivnost Nrf2 zmanjšana. Zdravilo Skyclarys aktivira Nrf2, tako da lahko obvladuje oksidativni stres.

V klinični študiji so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Skyclarys, boljše rezultate preskusov nevroloških funkcij kot bolniki, ki so jim dajali neaktivno snov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skyclarys

Ne jemljite zdravila Skyclarys, če ste alergični na omaveloksolon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Skylarys:

- če imate težave z jetri, se bo zdravnik mogoče odločil, da vam bo spremenil odmere ali ne bo začel zdravljenja z zdravilom Skylarys.
- povejte zdravniku za vsa zdravila, ki jih jemljete, preden začnete jemati zdravilo Skylarys.

Zdravnik bo preveril, kako dobro vam delujejo jetra, preveril bo tudi raven holesterola, preden boste začeli jemati zdravilo Skylarys. Zdravnik bo pri vas preveril tudi vrednost BNP (natriuretski peptid tipa B, krvna preiskava za težave s srcem), preden boste začeli jemati zdravilo Skylarys.

Med jemanjem zdravila Skylarys se posvetujte z zdravnikom

Takoj se obrnite na zdravnika, če ste nenadoma pridobili telesno maso, opazili otekanje spodnjih udov, gležnjevi ali stopal, ali zasoplost, kar so lahko znaki težav s srcem med jemanjem zdravila Skylarys. Zdravnik se bo odločil glede zdravljenja in glede tega, ali naj še naprej jemljete zdravilo Skylarys.

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo kakršne koli preobčutljivostne reakcije (alergijska ali podobna reakcija, ki lahko vključuje srbeč izpuščaj in kožni izpuščaj).

Med jemanjem zdravila Skylarys vam bo zdravnik opravljal preiskave krvi. Te bodo vključevale tudi krvne preiskave za jetra, da bo zdravnik videl, kako v času jemanja zdravila Skylarys delujejo vaša jetra. Zdravnik se bo odločil o tem, ali naj prenehate jemati zdravilo Skylarys, če se bodo razvile težave z jetri. Z drugimi preiskavami krvi, ki jih bo opravil zdravnik, bo preveril vrednost holesterola in vrednost BNP, potem ko boste začeli jemati zdravilo Skylarys.

Povejte zdravniku, če se vam je v času uporabe zdravila Skylarys zmanjšala telesna masa.

Otroci in mladostniki

Zdravila Skylarys ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 16 let, ker ga v tej skupini bolnikov še niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Skylarys

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zato, ker nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako zdravilo Skylarys deluje. Tudi zdravilo Skylarys lahko vpliva na to, kako delujejo nekatera zdravila.

Nekatera zdravila lahko zvečajo tveganje neželenih učinkov zdravila Skylarys, tako da zvišajo raven zdravila Skylarys v krvi. Nekatera od teh zdravil vključujejo:

- itrakonazol, flukonazol ali ketokonazol (zdravila proti glivicam, ki se uporabljajo za zdravljenje številnih glivičnih okužb)
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja po presaditvi organa)
- ciprofloksacin ali klaritromicin (antibiotika, ki se uporabljata za bakterijske okužbe)
- fluvoksamin (antidepresiv, ki je znan kot selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina [SSRI])

Če vam bo zdravnik predpisal eno od teh zdravil, vam bo mogoče zmanjšal odmerek zdravila Skylarys, da bi preprečil neželene učinke, ko boste hkrati jemali obe zdravili.

Nekatera zdravila lahko zmanjšajo delovanje zdravila Skylarys, tako da zmanjšajo količino zdravila Skylarys v krvi. Nekatera od teh zdravil vključujejo:

- šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za blago depresijo)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije)
- efavirenz (zdravilo za HIV)

Zdravilo Skylarys lahko zmanjša delovanje nekaterih drugih zdravil, tako da zmanjša količino teh zdravil v krvi. Nekatera od teh zdravil vključujejo:

- midazolam (uporablja se kot pomirjevalo in za zdravljenje hudega nemira)

- repaglinid (zdravilo za obvladovanje sladkorne bolezni tipa II)
- rosuvastatin (zdravilo, ki vsebuje statin in se uporablja za zmanjševanje škodljivih lipidov)
- hormonski kontraceptivi (vrsta kontracepcije, pri kateri se uporabljajo hormoni za preprečevanje nosečnosti, na primer, v obliki tabletk, obliža ali obročka)

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete katera koli zdravila, posebno tista, ki so omenjena zgoraj, ker lahko vplivajo na to, kako zdravilo Skylarys ali druga zdravila delujejo.

Zdravilo Skylarys skupaj s hrano in pijačo

Medtem ko jemljete zdravilo Skylarys, se izogibajte uživanju grenivk ali grenivkega soka.

Nosečnost

Zdravila Skylarys ne smete jemati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Takoj povejte zdravniku, če zanosite, takoj ko se zdravite z zdravilom Skylarys.

Preprečevanje zanositve

Jemanje zdravila Skylarys lahko zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije. Uporabite drugačen način preprečevanja zanositve, na primer nehormonski maternični vložek (IUD - intrauterine device) ali pregradne kontraceptive, na primer kondome. Med zdravljenjem z zdravilom Skylarys in še 28 dni po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Skylarys morate uporabljati zanesljivo metodo preprečevanja zanositve. Posvetujte se z zdravnikom o najprimernejši metodi preprečevanja zanositve za vas.

Dojenje

Ne dojite otroka, medtem ko se zdravite z zdravilom Skylarys. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri bolniki so lahko utrujeni, potem ko vzamejo to zdravilo. Če ste po jemanju zdravila Skylarys utrujeni, se izogibajte upravljanju vozil in strojev.

Zdravilo Skylarys vsebuje zanemarljivo količino natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Skylarys

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 150 mg (3 kapsule) enkrat na dan.

Jemanje zdravila Skylarys

- Vzemite kapsule na prazen želodec vsaj eno uro pred obrokom hrane ali dve uri po njem.
- Kapsule vzemite ob približno istem času dneva.
- Pogoltnite cele kapsule s kozarcem vode.
- Če ne morete pogoltniti celih kapsul, jih odprite in potresite celotno vsebino na 2 jedilni žlici jabolčnega pireja. Celotno mešanico jabolčnega pireja in zdravila morate zaužiti takoj po pripravi. Ne shranjujte mešanice jabolčnega pireja in zdravila za poznejšo uporabo.

Če imate težave z jetri, se bo zdravnik mogoče odločil, da bo spremenil odmerek ali da vas ne bo začel zdraviti z zdravilom Skylarys.

Nekatera zdravila lahko povzročajo neželene učinke, če jih vzamete sočasno z zdravilom Skylarys. Če vam bo zdravnik predpisal eno od teh zdravil, takoj ko jemljete zdravilo Skylarys, vam bo mogoče zmanjšal odmerek zdravila Skylarys, da bo preprečil neželene učinke pri sočasnem jemanju obeh zdravil.

Če po tem, ko vzamete običajni odmerek bruhate, **ne** vzemite nadomestnih kapsul. Kapsule vzemite naslednjega dne kot običajno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Skyclarys, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Skyclarys, kot je predpisal zdravnik, se takoj posvetujte z zdravnikom. To navodilo vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Skyclarys

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Skyclarys, vzemite naslednji odmerek naslednjega dne kot običajno. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Skyclarys

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki zdravila Skyclarys bi lahko bili ali bi lahko postali resni.

Takoj **se posvetujte z zdravnikom**, če imate katerega od teh neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- prebavne težave. Lahko se na primer pojavijo naslednji simptomi:
 - navzea (siljenje na bruhanje),
 - driska,
 - bruhanje,
 - bolečina v želodcu,
 - zmanjšanje telesne mase.

Če imate kakega od teh neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Na podlagi preiskav krvi vam lahko zdravnik pove, da imate:

- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi (zelo pogosti, lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- zvišane vrednosti BNP (označevalec težav s srcem); (pogosti, lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)
- Spremembe vrednosti holesterola in trigliceridov v krvi (pogosti, lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zdravnik se bo odločil glede zdravljenja in glede tega, ali naj še naprej jemljete zdravilo Skyclarys.

Drugi možni neželeni učinki zdravila Skyclarys

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- utrujenost,
- vneto žrelo,
- bolečina v hrbtu,
- mišični spazmi,
- gripa,
- zmanjšan apetit,
- preobčutljivost (alergijska ali podobna reakcija, ki lahko vključuje srbeč izpuščaj in kožni izpuščaj).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil (okužba struktur za odvajanje urina),
- menstrualne bolečine pri ženskah (menstrualni krči).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Skyclarys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Če kapsulo odprete in vsebino zmešate z jabolčnim pirejem, morate pojesti celotno mešanico jabolčnega pireja in zdravila takoj po pripravi. Glejte poglavje 3, Jemanje zdravila Skyclarys.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Skyclarys

- Učinkovina je omaveloksolon.
- Ena kapsula vsebuje 50 mg omaveloksolona.
- Druge sestavine so:
 - Vsebina kapsule:* koruzni škrob, predgelirani, mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, premreženi, magnezijev stearat, silicijev oksid, koloidni, brezvodni.
 - Ovojnica kapsule:* hipromeloza, titanov dioksid (E171), briljantno modro FCF (E133), rumeni železov oksid (E172)
 - Tiskarsko črnilo:* šelak (E904), titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Skyclarys in vsebina pakiranja

Skyclarys 50 mg trde kapsule sestavljata neprozorno svetlo zeleno telo z napisom "RTA 408", natisnjenim z belim črnilom, in moder pokrovček z napisom "50", natisnjenim z belim črnilom.

Zdravilo Skyclarys 50 mg je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 90 trdih kapsul, in v pakiranju s 3 plastenkami, od katerih vsaka vsebuje 90 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec (Proizvajalci)

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

Hrvatska

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.