

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Skyclarys 50 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg omaveloksolona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Neprozirna tvrda kapsula s oznakom „RTA 408“ otisnutom bijelom tintom na svjetlozelenom tijelu i brojem „50“ otisnutim bijelom tintom na plavoj kapici. Duljina kapsula (veličina 0) iznosi  $21,7 \pm 0,3$  mm, a vanjski promjer kapice iznosi  $7,64 \pm 0,06$  mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Skyclarys je indiciran za liječenje Friedreichove ataksije u odraslih i adolescenata u dobi od 16 i više godina.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje omaveloksolonom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Friedreichovom ataksijom.

#### Doziranje

Preporučena doza iznosi 150 mg omaveloksolona (3 tvrde kapsule, svaka od 50 mg) jedanput na dan.

Lijek izgubljen emezom ne smije se zamijeniti dodatnom dozom.

Ako se propusti doza, sljedeću dozu treba uzeti kao obično sljedećeg dana. Ne smije se uzeti dvostruku dozu kako bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Prilagodba doze u slučaju istodobne terapije*

Preporučene doze omaveloksolona kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima ili induktorima citokroma P450 (CYP) 3A4 navedene su u tablici 1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

**Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze omaveloksolona kod istodobne primjene s inhibitorima CYP3A4**

<b>Klasa istodobno primijenjenog lijeka</b>	<b>Preporučena doza</b>
Jaki inhibitor CYP3A4	Preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu.  Ako se istodobna primjena ne može izbjeći: <ul style="list-style-type: none"><li>• smanjiti dozu lijeka Skyclarys na 50 mg jedanput na dan uz pomno praćenje zbog nuspojava</li><li>• ako se pojave nuspojave, istodobnu primjenu s jakim inhibitorima CYP3A4 treba prekinuti.</li></ul>
Umjereni inhibitor CYP3A4	Preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu.  Ako se istodobna primjena ne može izbjeći: <ul style="list-style-type: none"><li>• smanjiti dozu lijeka Skyclarys na 100 mg jedanput na dan uz pomno praćenje zbog nuspojava</li><li>• ako se pojave nuspojave, dodatno smanjiti dozu lijeka Skyclarys na 50 mg jedanput na dan.</li></ul>

#### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) dozu treba smanjiti na 100 mg jedanput na dan uz pomno praćenje zbog mogućih nuspojava. U slučaju nuspojava potrebno je razmisliti o smanjenju doze na 50 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) primjenu lijeka treba izbjegavati (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Učinak umjerenog i teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku omaveloksolona nije ispitan (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skyclarys u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za peroralnu primjenu.

Omaveloksolon se uzima na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije jela (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Kapsule Skyclarys treba progutati cijele.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele kapsule, kapsule Skyclarys mogu se otvoriti i njihov cijeli sadržaj može se istresti na 2 žlice pirea od jabuka. Svu mješavinu lijeka/hrane bolesnici moraju pojesti odmah, na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije jela. Mješavina se ne smije spremati za kasniju konzumaciju (vidjeti dio 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Povišene vrijednosti aminotransferaza

Liječenje omaveloksolonom u kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s Friedreichovom ataksijom povezano je s povišenim vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) (vidjeti dio 4.8). Povišenja vrijednosti aminotransferaza na  $\geq 3 \times$  gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) zabilježene su u 29,4 % bolesnika, s time da su se u većine bolesnika maksimalne vrijednosti pojavile unutar prvih 12 tjedana liječenja. Nakon početnih povećanja slijedio je trend prema normalizaciji.

Vrijednosti ALT, AST i bilirubina potrebno je procijeniti prije početka primjene omaveloksolona, a potom pratiti jednom mjesečno tijekom prva 3 mjeseca liječenja i periodički nakon toga, kako je klinički indicirano. Ako se vrijednost ALT ili AST poveća na  $> 5 \times$  GGN, primjenu omaveloksolona treba odmah prekinuti i što prije ponoviti pretrage funkcije jetre. Ako se odstupanja laboratorijskih vrijednosti stabiliziraju ili poprave, primjenu omaveloksolona može se nastaviti. Ako se vrijednost ALT ili AST poveća na  $> 3 \times$  GGN, a vrijednost bilirubina  $> 2 \times$  GGN, primjenu omaveloksolona treba odmah prekinuti i ponoviti pretrage funkcije jetre. S pretragama treba nastaviti kako je prikladno. Kad se odstupanja laboratorijskih vrijednosti stabiliziraju ili poprave, s primjenom lijeka Skyclarys može se nastaviti uz odgovarajuće praćenje funkcije jetre.

#### Interakcije lijeka

Omaveloksolon se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 može značajno povećati sistemsku izloženost omaveloksolonu (vidjeti dio 4.5). Ako se istodobna primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje doze omaveloksolona uz praćenje (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena omaveloksolona i jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 može značajno smanjiti izloženost omaveloksolonu (vidjeti dio 4.5), što može smanjiti učinkovitost omaveloksolona. Bolesnike koji se liječe omaveloksolonom treba upozoriti da izbjegavaju istodobnu primjenu induktora CYP3A4 dok uzimaju omaveloksolon. Potrebno je razmotriti primjenu nekog drugog lijeka, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Odstupanja vrijednosti lipida

Liječenje omaveloksolonom povezano je s povećanjem vrijednosti lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterol) i smanjenjem vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL kolesterol). Parametre lipida treba procijeniti prije početka uzimanja omaveloksolona i zatim ih periodički pratiti tijekom liječenja. Odstupanja vrijednosti lipida treba liječiti prema smjernicama standardne kliničke prakse.

#### Povišena vrijednost natriuretskog peptida tipa B (BNP)

Liječenje omaveloksolonom povezano je s povećanjima vrijednosti natriuretskog peptida tipa B (engl. *B-type natriuretic peptide*, BNP), ali bez istodobnog povećanja krvnog tlaka ili povezanih događaja preopterećenja tekućinom ili kongestivnog srčanog zatajenja. U ispitivanju 1, u ukupno 13,7 % bolesnika liječenih lijekom Skyclarys zabilježena je povećana vrijednost BNP-a u odnosu na početnu i vrijednost BNP-a iznad GGN-a (100 pg/ml) u usporedbi s 3,8 % bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom Skyclarys, incidencija povećanja vrijednosti BNP-a iznad 200 pg/ml iznosila je 3,9 %. Nije jasno jesu li povećanja vrijednosti BNP-a u ispitivanju 1 povezana s lijekom Skyclarys ili sa srčanom bolešću povezanom s Friedreichovom ataksijom.

U ispitivanju sa srodnim spojem u dijabetičkih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), prekomjerni događaji zatajenja srca zbog preopterećenja tekućinom opaženi su među bolesnicima s KBB-om IV. stadija. Vrijednost BNP-a > 200 pg/ml na početku ispitivanja i prethodna hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca, prepoznati su kao čimbenici rizika za zatajenje srca u bolesnika s KBB-om IV. stadija, ali ne u bolesnika s KBB-om 3b stadija.

U bolesnika s Friedreichovom ataksijom, česti su kardiomiopatija i dijabetes melitus. BNP treba procijeniti prije liječenja i potom periodički pratiti tijekom liječenja. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca povezanog s preopterećenjem tekućinom, kao što su naglo dobivanje na težini ( $\geq 1,4$  kg u 1 danu ili  $\geq 2,3$  kg u 1 tjednu), periferni edem i nedostatak zraka. Ako se pojave znakovi i simptomi preopterećenja tekućinom, BNP (ili NT-proBNP) treba pratiti i liječiti prema standardnim kliničkim smjernicama. Za vrijeme liječenja preopterećenja tekućinom, primjenu lijeka Skyclarys treba privremeno prekinuti. Ako se preopterećenje tekućinom ne može odgovarajuće liječiti, terapiju lijekom Skyclarys treba obustaviti. Prema kliničkoj procjeni, izrazito se preporučuje češće praćenje bolesnika koji su nedavno hospitalizirani zbog preopterećenja tekućinom nastalog zbog osnovne kardiomiopatije, dijabetičkog KBB-a IV. stadija ili druge etiologije.

#### Smanjenje tjelesne težine

Liječenje lijekom Skyclarys povezano je s blagim smanjenjem tjelesne težine. Savjetujte bolesnicima da redovito prate svoju tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjivog ili klinički značajnog smanjenja tjelesne težine, potrebna je daljnja procjena bolesnika.

#### Skyclarys sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količina natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Omaveloksolon je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ili induktora CYP3A4 utječe na farmakokinetiku omaveloksolona.

#### Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku omaveloksolona

##### *Jaki ili umjereni inhibitori CYP3A4*

U kliničkom ispitivanju, istodobna primjena lijeka Skyclarys i itrakonazola, jakog inhibitora CYP3A4, povećala je površinu ispod krivulje ( $AUC_{0-inf}$ ) i maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) približno 4 puta odnosno 3 puta. U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, istodobna primjena verapamila (120 mg jedanput na dan) povećala je  $AUC$  i  $C_{max}$  1,24 puta odnosno 1,28 puta. Poznato je da je verapamil umjereni inhibitor CYP3A4 i inhibitor prijenosnika P-gp-a. Ako se istodobna primjena s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 ne može izbjeći, potrebno je razmisliti o smanjenju doze lijeka Skyclarys uz praćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Neki primjeri jakih i umjerenih inhibitora CYP3A4 jesu klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, ciprofloksacin, ciklosporin, flukonazol i fluvoksamin.

Budući da su grejp i sok od grejpa inhibitori CYP3A4, bolesnike treba upozoriti da ih izbjegavaju dok uzimaju Skyclarys (vidjeti dio 4.4).

##### *Jaki ili umjereni induktori CYP3A4*

Omaveloksolon je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena lijeka Skyclarys i jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 može značajno smanjiti izloženost omaveloksolonu, što može smanjiti učinkovitost lijeka Skyclarys. Zbog mogućeg gubitka djelotvornosti, bolesnike liječene lijekom Skyclarys treba upozoriti da izbjegavaju primjenu jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 dok uzimaju Skyclarys te je potrebno razmotriti zamjenu ako je moguće. Neki primjeri jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 jesu karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, rifampicin, gospina trava i efavirenz.

## Učinak omaveloksolona na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima s omaveloksolonom 150 mg u zdravih ispitanika, procijenjeni su sljedeći učinci:

### *Supstrati CYP3A4*

AUC midazolama, supstrata CYP3A4, smanjio se približno 45 % kad se primjenjivao istodobno s omaveloksolonom, što pokazuje da je omaveloksolon slabi induktor CYP3A4 i može smanjiti izloženost supstratima CYP3A4. Istodobna primjena s lijekom Skyclarys može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Upozorite bolesnike da izbjegavaju istodobnu primjenu s kombiniranim hormonskim kontraceptivima (npr. tablete, naljepak, prsten), implantatima i tabletama samo progestina (vidjeti dio 4.6).

### *Supstrati CYP2C8*

AUC repaglinida, supstrata CYP2C8, smanjio se približno 35 % kad se primjenjivao istodobno s omaveloksolonom, što pokazuje da je omaveloksolon slabi induktor CYP2C8 i može smanjiti izloženost supstratima CYP2C8.

### *Supstrati BCRP-a*

AUC rosuvastatina, supstrata BCRP-a i OATP1B1, smanjio se za približno 30 % kad se primjenjivao istodobno s omaveloksolonom, što pokazuje da je omaveloksolon slabi induktor BCRP-a i može smanjiti izloženost supstratima BCRP-a.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni omaveloksolona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Skyclarys se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju. Bolesnici moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju prije početka liječenja lijekom Skyclarys, tijekom liječenja i još 28 dana nakon prestanka liječenja.

Skyclarys može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Upozorite bolesnice da izbjegavaju istodobnu primjenu s kombiniranim hormonskim kontraceptivima (npr. tablete, naljepak, prsten). Ženama koje primjenjuju hormonske kontraceptive savjetujte upotrebu druge metode kontracepcije (npr. nehormonski intrauterini sustav) ili dodatni nehormonski način kontracepcije (npr. kondome) tijekom istodobne primjene i još 28 dana nakon prestanka uzimanja lijeka Skyclarys.

### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti omaveloksolona u majčinu mlijeku. Prisutnost omaveloksolona u mlijeku štakorica u laktaciji rezultirala je u mladunčadi pojavom učinaka povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad. Skyclarys se ne smije uzimati tijekom razdoblja dojenja.

### Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Skyclarys na plodnost u čovjeka. Podaci u životinja nisu pokazali smanjenje plodnosti u mužjaka ili ženki roditelja (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Omaveloksolon može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene omaveloksolona može se pojaviti umor (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka Skyclarys jesu povišena vrijednost ALT i glavobolja (svaka nuspojava 37,3 %); smanjena težina (34,0 %); mučnina (33,3 %); povišena vrijednost AST i umor (svaka nuspojava 21,6 %); proljev (19,6 %); orofaringealni bol (17,6 %); povraćanje (15,7 %), bol u leđima, mišićni spazmi i influenza (13,7 % svaka) i smanjeni apetit (11,8 %).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 51 bolesnika liječenog lijekom Skyclarys 150 mg na dan tijekom 48 tjedana (medijan izloženosti 0,92 bolesnik-godina) navedene su u tablici 2 prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Odabrane nuspojave dodatno su opisane u sljedećoj tablici 2.

**Tablica 2 Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	influenca	vrlo često
	infekcija mokraćnog sustava	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često
	hipertrigliceridemija	često
	povišena vrijednost lipoproteina vrlo niske gustoće	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	orofaringealni bol	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	vrlo često
	proljev	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	bol u gornjem abdomenu	često
	bol u abdomenu	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena vrijednost ALT	vrlo često
	povišena vrijednost AST	vrlo često
	povišena vrijednost GGT	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	vrlo često
	mišićni spazam	vrlo često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	dismenoreja	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Pretrage	povišena vrijednost BNP-a <sup>a</sup>	često
	smanjena težina <sup>b</sup>	vrlo često

<sup>a</sup> Na temelju laboratorijskih procjena s vrijednostima > 200 pg/ml.

<sup>b</sup> Na temelju tjelesne težine izmjerene u bolnici s gubitkom težine tijekom liječenja  $\geq 5\%$ .

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

## Opis odabranih nuspojava

### *Poremećaji probavnog sustava*

Među bolesnicima liječenima lijekom Skyclarys u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, mučnina je zabilježena u 33,3 % bolesnika, proljev u 19,6 % bolesnika, povraćanje u 15,7 % bolesnika, bol u gornjem dijelu abdomena u 9,8 % bolesnika, a bol u abdomenu u 7,8 % bolesnika. Svi događaji bili su procijenjeni kao blagi ili umjerene težine, a 75,8 % događaja zabilježeno je u prvih 12 tjedana terapije.

### *Povišene vrijednosti aminotransferaze*

Među bolesnicima liječenim lijekom Skyclarys u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, nuspojave povišenja aminotransferaza uključivale su: povišene vrijednosti ALT-a u 37,3 % bolesnika, AST-a u 21,6 % i gama glutamiltransferaze (GGT) u 5,9 % bolesnika. Do privremenog prekida primjene zbog povišenih vrijednosti aminotransferaza došlo je u 11,8 % svih bolesnika liječenih lijekom Skyclarys. Zbog porasta vrijednosti aminotransferaza u jednog je bolesnika (2 %) primjena obustavljena, sukladno planu ispitivanja.

U bolesnika liječenih lijekom Skyclarys, incidencija povišenja vrijednosti ALT ili AST tijekom liječenja  $\geq 3 \times$  GGN iznosila je 29,4 %, s time da je u 15,7 % povišenje bilo  $\geq 5 \times$  GGN. Povišenja  $\geq 3 \times$  GGN bila su uglavnom prolazna i reverzibilna, s time da su u 80 % tih bolesnika maksimalne razine zabilježene unutar prvih 12 tjedana liječenja. Na pregledu kod povlačenja iz ispitivanja, ni u jednog od tih bolesnika razine ALT ili AST nisu bile  $\geq 3 \times$  GGN. Srednje vrijednosti većinom su se smanjile prema početnim vrijednostima s nastavkom liječenja ili nakon prekida terapije. Nijedan bolesnik nije imao istodobno povišenje vrijednosti ukupnog bilirubina  $> 1,5 \times$  GGN.

### *Povišenje vrijednosti BNP-a*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, u bolesnika liječenih lijekom Skyclarys opažena su povišenja laboratorijskih vrijednosti BNP-a. Srednje vrijednosti BNP-a bile su povišene u 4. tjednu i ostale su povišene do kraja 48. tjedna, s time da su vršne srednje vrijednosti povišenja zabilježene u 24. tjednu. Srednje vrijednosti BNP-a zadržale su se ispod GGN-a ( $< 100$  pg/ml). U ukupno 13,7 % bolesnika liječenih lijekom Skyclarys zabilježena su povećanja BNP-a u odnosu na početnu vrijednost i BNP iznad GGN-a (100 pg/ml), u usporedbi s 3,8 % bolesnika koji su primali placebo; 3,9 % bolesnika imalo je vrijednosti BNP-a koje su prelazile 200 pg/ml dok su se liječili. Zbog povišenih vrijednosti BNP-a nije bilo prekida primjene lijeka.

### *Odstupanja vrijednosti lipida*

Među bolesnicima liječenima lijekom Skyclarys u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, hipertrigliceridemija je zabilježena u 3,9 % bolesnika, povišene vrijednosti lipoproteina vrlo niske gustoće u 3,9 % bolesnika i hiperkolesterolemija u 2,0 % bolesnika. U 48. tjednu u skupini koja je primala Skyclarys srednja vrijednost LDL-a povećala se za približno 25 mg/dl, a srednja vrijednost HDL-a smanjila se za približno 5 mg/dl. Nakon što je primjena lijeka Skyclarys obustavljena, srednje vrijednosti LDL-a i HDL-a vratile su se na početne razine.

### *Smanjena težina*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, smanjenje težine zabilježeno je u 2,0 % bolesnika liječenih lijekom Skyclarys i 1,9 % bolesnika koji su primali placebo. Ni u jednoj skupini bolesnika nisu zabilježene ozbiljne nuspojave ili prestanak primjene zbog smanjenog apetita ili smanjenja tjelesne težine.

Smanjenje tjelesne težine opaženo je nakon 24. tjedna. Srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine u odnosu na početak iznosila je 1,35 kg (SD 3,585 kg) u skupini liječenoj lijekom Skyclarys, a srednja vrijednost povećanja tjelesne težine u skupini koja je uzimala placebo u odnosu na početak iznosila je 1,17 kg (SD 4,108 kg) nakon 48 tjedana liječenja. Među svim bolesnicima s početnim ITM-om < 25 kg/m<sup>2</sup> u obje terapijske skupine (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37), gubitak tjelesne težine od najmanje 5 % u odnosu na početnu zabilježen je u 32,4 % bolesnika liječenih lijekom Skyclarys naspram 2,7 % bolesnika koji su primali placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Na temelju procjene lijeka Skyclarys u randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima, sigurnosni profil lijeka Skyclarys u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 16 do manje od 18 godina (n = 24) podudarao se sa sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Ne postoji specifičan protulijek za Skyclarys. Bolesnike u kojih je došlo do predoziranja potrebno je pažljivo pratiti i pružiti odgovarajuće potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: [nije još dodijeljena](#), ATK oznaka: [nije još dodijeljena](#)

#### Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam kojim omaveloksolon postiže svoj terapijski učinak u Friedreichovoj ataksiji nije poznat. Pokazalo se da omaveloksolon u životinja i ljudi aktivira put nuklearnog faktora Nrf2 (engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) *in vitro* i *in vivo*. Put Nrf2 uključen je u stanični odgovor na oksidativni stres. Postoji značajan dokaz da su u stanicama bolesnika s Friedreichovom ataksijom razine i aktivnosti Nrf2 suprimirane.

#### Farmakodinamički učinci

Omaveloksolon se veže na protein Keap1 (engl. *Kelch-like ECH-associated protein 1*), protein koji regulira aktivnost Nrf2. Vezivanje omaveloksolona na Keap1 omogućava translokaciju Nrf2 u nukleus i transkripciju njegovih ciljnih gena. U fibroblastima izoliranim od bolesnika s Friedreichovom ataksijom, pokazalo se da omaveloksolon obnavlja razine proteina Nrf2 i povećava aktivnost Nrf2. U ovim stanicama, kao i u neuronima mišjeg modela Friedreichove ataksije, pokazalo se također da omaveloksolon spašava od disfunkcije mitohondrija i obnavlja redoks ravnotežu u tim stanicama. Dokaz farmakodinamičke aktivnosti opažen je u bolesnika liječenih omaveloksolonom, s promjenama ovisnima o dozi u produktima Nrf2 ciljnih gena, feritina u serumu i GGT-a u rasponu doza od 20 mg do 300 mg. Bolesnici koji su primali omaveloksolon u dozi od 160 mg većinom su pokazali najveći porast vrijednosti tih serumskih markera u odnosu na početne vrijednosti.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Skyclarys kao terapije za Friedreichovu ataksiju procijenjene su u dva dijela randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) i u otvorenom produžetku ispitivanja 1 koje je još u tijeku.

### *Ispitivanje 1, dio 2*

Ispitivanje 1, dio 2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje u kojemu su se procjenjivale sigurnost i djelotvornost lijeka Skyclarys u bolesnika s Friedreichovom ataksijom tijekom liječenja od 48 tjedana. Ukupno 103 bolesnika uključujući 24 adolescenta bilo je randomizirano (1 : 1) na lijek Skyclarys 150 mg na dan (N = 51) ili placebo (N = 52). Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja 1 ako su prije uključivanja u ispitivanje imali razine BNP-a > 200 pg/ml ili su u anamnezi imali klinički značajne bolesti lijeve strane srca i/ili klinički značajne srčane bolesti, uz izuzetak blage do umjerene kardiomiopatije povezane s Friedreichovom ataksijom. Osim toga, bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja 1 ako su u anamnezi imali klinički značajne bolesti jetre (npr. fibrozu, cirozu, hepatitis) ili klinički relevantna odstupanja u laboratorijskim testovima na probiru, uključujući ALT i/ili AST > 1,5 x GGN, bilirubin > 1,2 x GGN, alkalnu fosfatazu > 2 x GGN ili albumin < donje granice normale (DGN). Randomizacija je bila stratificirana na temelju statusa *pes cavus* deformacije. Populacija *pes cavus* definirana je kao bolesnici koji su izgubili lateralnu potporu i bila je utvrđena ako se bolesniku, dok je bosonog i pod teretom tjelesne težine, ispod svoda stopala moglo vidjeti svjetlo svjetiljke. Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je promjena rezultata modificirane ocjenske ljestvice za Friedreichovu ataksiju (engl. *Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) u usporedbi s placebom u 48. tjednu u bolesnika bez *pes cavus* (tj. potpuni skup podataka za analizu [engl. *full analysis set*, FAS]; n = 82). Ljestvica mFARS klinički je alat za procjenu funkcije u bolesnika, koji se sastoji od 4 domene za procjenu bulbarne funkcije, koordinacije gornjih udova, koordinacije donjih udova i stabilnosti u uspravnom položaju. Maksimalni rezultat ljestvice mFARS iznosi 99, s time da niži rezultat na ljestvici označava manje fizičko oštećenje. U potpunom skupu podataka za analizu, 53,7% bili su muškarci. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje bila je 23,9 godina, a srednja vrijednost dobi kod nastupa Friedreichove ataksije bila je 15,5 godina. Početni rezultat ljestvice mFARS i upitnika o svakodnevnim aktivnostima u Friedreichovoj ataksiji (engl. *Friedreich's ataxia - Activities of Daily Living*, FA-ADL) iznosio je 39,83 odnosno 10,29 bodova. Srednja vrijednost duljine trinukleotidnog ponavljanja u GAA1 alelu bila je 714,8. Pri uključivanju u ispitivanje, 92,7 % bolesnika bilo je pokretno, 37,8 % imalo je kardiomiopatiju u anamnezi, a 2,4 % dijabetes melitus u anamnezi.

Liječenje lijekom Skyclarys značajno je poboljšalo rezultate ljestvice mFARS, sa srednjom vrijednošću razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata od -2,40 (standardna pogreška 0,956) u odnosu na placebo (p = 0,0141) (tablica 3). Rezultati svih komponenti procjene mFARS, uključujući mogućnost gutanja (bulbarna funkcija), koordinaciju gornjih udova, koordinaciju donjih udova i stabilnost u uspravnom položaju bili su u prilog lijeku Skyclarys u odnosu na placebo.

**Tablica 3 Ispitivanje 1 dio 2: rezultati mFARS (FAS)**

	<b>Skyclarys (N = 40)</b>	<b>Placebo (N = 42)</b>
<b>Ukupni rezultat mFARS</b>		
Početak		
n	40	42
srednja vrijednost (SD)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
48. tjedan		
n	34	41
srednja vrijednost (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
48. tjedan, promjena od početka		
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	-2,40 (0,956)	-
p-vrijednost naspram placebo	0,0141	

Kratice: FAS = potpuni skup podataka za analizu; mFARS = modificirana ljestvica za ocjenu Friedreichove ataksije  
 Napomena: rezultati mFARS mogu se kretati u rasponu od 0 do 99 bodova. Unutar svake domene procjene mFARS, minimalni rezultat je 0. Maksimalni rezultat za svaku domenu iznosi kako slijedi: 11 bodova za bulbarnu funkciju, 36 bodova za koordinaciju gornjih udova, 16 bodova za koordinaciju donjih udova i 36 bodova za stabilnost u uspravnom položaju.

U skupini „sva randomizirana populacija“ (N = 103), koja je uključila sve bolesnike bez obzira na status *pes cavus*, Skyclarys je poboljšao rezultate mFARS u odnosu na placebo, sa srednjom vrijednosti razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata od -1,93 (standardna pogreška 0,895) (nominalni p = 0,0342).

U eksploratornim analizama podskupina, bodovne procjene za mFARS bile su dosljedno u prilog lijeku Skyclarys u odnosu na placebo u svim podskupinama na temelju početne dobi, statusa pokretljivosti i duljina ponavljanja trinukleotidnog ponavljanja u GAA1 (tablica 4).

**Tablica 4 Ispitivanje 1 dio 2: Promjena u rezultatu mFARS u 48. tjednu u podskupinama (FAS)**

Podskupina	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata <sup>a</sup> (95 % CI)	P-vrijednost
Dob		
< 18 godina (n = 20)	-4,16 (-8,43; 0,12)	0,0565
≥ 18 godina (n = 62)	-1,60 (-3,78; 0,58)	0,1485
Duljina ponavljanja u GAA1 ≥ 675		
da (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,57)	0,0025
ne (n = 28)	-1,94 (-5,19; 1,31)	0,2355
Status pokretljivosti		
nepokretni (n = 6)	-4,57 (-11,42; 2,27)	0,1867
pokretni (n = 76)	-2,19 (-4,22; -0,17)	0,0344

Kratice: CI = interval pouzdanosti; FAS = potpuni skup podataka za analizu; duljina ponavljanja GAA1= duljina trinukleotidnih ponavljanja u GAA1 alelu, sastavljenim od 1 gvanina i 2 adenina; mFARS = modificirana ljestvica za ocjenu Friedreichove ataksije

<sup>a</sup> srednja vrijednost razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata između lijeka Skyclarys i placebo.

Iako ispitivanje 1 nije imalo snagu da se otkrije razlika u ključnim mjerama sekundarnih ishoda, a to su bolesnikov opći dojam o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) i klinički opći dojam o promjeni (engl. *Clinical Global Impression of Change*, CGIC), rezultati za PGIC i CGIC brojčano su se poboljšali u 48. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Skyclarys u odnosu na placebo u primarnoj analizi populacije (srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata za PGIC = -0,43, srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata za CGIC = -0,13). Osim toga, liječenje bolesnika lijekom Skyclarys rezultiralo je brojčanim poboljšanjem rezultata FA-ADL u odnosu na placebo, sa srednjom vrijednošću razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata od -1,30 bodova (standardna pogreška = 0,629).

U *post hoc* analizi uparenosti prema vjerojatnosti (engl. *propensity-matched analysis*) u dugotrajnom otvorenom liječenju lijekom Skyclarys, bolesnici liječeni lijekom Skyclarys imali su nakon 3 godine niže rezultate na ljestvici mFARS nego uparena povijesna skupina s prirodnim razvojem bolesti. Ovu eksploratornu analizu treba tumačiti s oprezom s obzirom na ograničenja podataka prikupljenih izvan kontroliranog ispitivanja, što može biti zbunjujući čimbenik.

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Skyclarys u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 2 godine do manje od 16 godina u liječenju Friedreichove ataksije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene natašte u zdravih ispitanika, omaveloksolon se apsorbirao s vršnom koncentracijom u plazmi tipično opaženom između 7 i 14 sati poslije doze. U bolesnika s Friedreichovom ataksijom pokazalo se da je apsorpcija omaveloksolona 2,3 puta brža nego u zdravih ispitanika natašte.

Primjena uz obrok s velikim udjelom masti rezultirala je malim povećanjem (1,15 puta) površine ispod plazmatske krivulje koncentracija-vrijeme za vrijeme od 0 ekstrapolirano u beskonačnost ( $AUC_{0-inf}$ ), ali je prouzročila porast vrijednosti  $C_{max}$  od 4,5 puta u usporedbi sa stanjem natašte. Preporučuje se Skyclarys uzimati bez hrane.

Vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-inf}$  omaveloksolona bile su slične kad se sadržaj kapsula posipao po pireu od jabuka ili kad se primijenio kao netaknuta kapsula. Medijan vremena do postizanje  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) omaveloksolona skratio se od približno 10 sati na 6 sati kad je posipan po pireu od jabuka (vidjeti dio 4.2).

Apsolutna ili relativna bioraspoloživost omaveloksolona nije utvrđena.

### Linearnost/nelinearnost

Ukupna izloženost omaveloksolonu u plazmi (AUC) povećala se na način ovisan o dozi i proporcionalno dozi, ali u zdravih ispitanika natašte  $C_{max}$  se povećao na način koji je manji od proporcionalnog dozi.

### Distribucija

Omaveloksolon je 97 % vezan na protein u ljudskoj plazmi. Omaveloksolon pokazuje malu do umjerenu permeabilnost membrane. Prosječan prividni volumen distribucije iznosi 7361 l (105 l/kg).

### Biotransformacija

Nakon jednokratne peroralne doze [ $^{14}C$ ]-omaveloksolona primijenjenog zdravim muškarcima, ustanovljeno je da se omaveloksolon eliminirao metabolizmom putem CYP3A4 u seriju od 30 metabolita od kojih je kvantificirano i identificirano 7 metabolita. Metaboliti M22 i M17 bili su glavni metaboliti u plazmi odgovorni za 18,6 % odnosno 10,9 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. Drugi metaboliti bili su manji, a svaki je odgovoran za manje od 10 % ukupne izloženosti radioaktivnosti u plazmi. Nijedan metabolit nema značajnu farmakološku aktivnost.

### Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog omaveloksolona primijenjenog zdravim muškarcima, približno 92,5 % radioaktivnosti primljene dozom oporavilo se u razdoblju prikupljanja od 528 sati: 92,4 % putem stolice i 0,1 % putem urina. Većina (90,7 %) primijenjene doze nađena je u stolici unutar 90 sati od primjene.

Prosječni prividni klirens omaveloksolona u plazmi iznosi 109 l/h, a prosječno prividno terminalno poluvrijeme u plazmi iznosi 58 sati (32 – 94 sata).

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

### *Učinak dobi, spola i tjelesne težine na farmakokinetiku omaveloksolona*

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju na to da nema klinički značajnog učinka dobi (od 16 do 71 godine), spola ili tjelesne težine na farmakokinetiku omaveloksolona, pa nije potrebna prilagodba doze na temelju tih čimbenika.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike potvrdila je da vrijednosti procijenjene brzine glomerularne filtracije  $\geq 63$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nisu imale značajan učinak na farmakokinetiku omaveloksolona. Učinak umjerenog ili teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku omaveloksolona nije poznat.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B i C), klirens omaveloksolona bio je smanjen što je rezultiralo većom izloženošću omaveloksolonu u plazmi. Ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su do 65 % povećanja AUC-a i povećanje od 83 % u vrijednosti  $C_{max}$  u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, AUC za omaveloksolon povećao se 117 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Međutim, podaci za ispitanike s teškim oštećenjem funkcije jetre ograničeni su. U ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), nije bilo promjene u AUC-u, a povećanje u vrijednosti  $C_{max}$  iznosilo je samo 29 %. Preporuke za doze u bolesnika s oštećenjem jetre navedene su dijelu 4.2.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Na temelju panela *in vitro* i *in vivo* testova mutagenosti, omaveloksolon se smatra niskog genotoksičnog potencijala. Omaveloksolon nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti u rasH2 miševa u dozama koje u mužjaka i ženki odgovaraju izloženosti približno 14,6 odnosno 54,5 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum human recommended dose*, MHRD) i sistemskoj izloženosti (AUC) u bolesnika s Friedreichovom ataksijom.

Pretklinički podaci pokazali su toksičnosti povezane s omaveloksolonom. U štakora, nalazi ireverzibilnog oštećenja bubrega (multifokalna degeneracija/regeneracija bubrežnih tubula praćena proteinurijom) opaženi su u štakora kod klinički relevantnih razina doza nakon 28 dana svakodnevne peroralne primjene do 6 mjeseci. Nadalje, reverzibilne hiperplazije gastrointestinalnog trakta (predželuca, ezofagusa, larinksa) opažene su u štakora i majmuna već nakon 28 dana doziranja, pa do 6 ili 9 mjeseci u štakora odnosno u majmuna. U jednog mužjaka štakora iz skupine koja je primala visoku dozu, u 6. mjesecu doziranja hiperplazija pločastog epitela povezana je s karcinomom pločastih stanica koji je obuhvaćao neželjzdani i željzdani želudac.

### Plodnost i rani embrionalni razvoj

Omaveloksolon primjenjivan mužjacima štakora peroralno u dozama od 1, 3 i 10 mg/kg na dan tijekom 28 dana prije parenja i tijekom razdoblja parenja, i ženkama štakora od 14. dana prije parenja, tijekom parenja i do 7. gestacijskog dana, nije izmijenio plodnost mužjaka ili ženki. Međutim, do gubitka embrija prije i poslije implantacije, do resorpcija, i smanjenja broja vijabilnih embrija došlo je pri dozi koja je približno 6 puta veća od maksimalno preporučene doze za ljude (MHRD) na temelju sistemske izloženosti. Učinci na gubitke prije i poslije implantacije nisu zabilježeni pri dozi približno 2 puta većoj od MHRD-a na temelju sistemske izloženosti.

## Embriofetalni razvoj

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti u štakora, maternalna toksičnost ili embriofetalne abnormalnosti nisu otkrivene u štakora pri peroralnim dozama približno 6 puta većim od MRHD-a na temelju sistemske izloženosti. Međutim, pri dozama koje postižu razine izloženosti 19 puta veće od onih pri MRHD-u, u štakora su opaženi postimplantacijski gubitak, resorpcije kao i smanjenja u broju vijabilnih fetusa, veličine legla i fetalne težine. Procjena embriofetalnog razvoja u kunića dokazala je maternalnu toksičnost koja je bila povezana s preuranjenim okotom i prekidima trudnoće kao i s malom fetalnom težinom pri razini doze koja odgovara izloženostima nižim (0,7 puta) od onih pri MHRD-u; međutim, u istom ispitivanju nisu opažene fetalne malformacije pri približno 1,4 puta MHRD-a na temelju sistemske izloženosti.

## Prenatalni i postnatalni razvoj

U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, primjena omaveloksolona u razdoblju organogeneze do kraja laktacije u dozama od 1, 3 i 10 mg/kg na dan bila je povezana s povećanim postotkom legla s mrtvorodenom mladunčadi, smanjenim preživljenjem mladunaca prve generacije i smanjenim srednjim vrijednostima tjelesne težine mladunaca. Smanjena reprodukcijaska funkcija (smanjena srednja vrijednost broja žutih tijela i mjesta implantacije) opažena je u ženki F1, a odgođeno spolno sazrijevanje opaženo je u mužjaka F1 pri razinama doza približno 6 puta većim od MHRD-a na temelju sistemske izloženosti. Pri dozi približno 2 puta većoj od MRHD-a na temelju sistemske izloženosti nisu opažene nuspojave. Povećanja koncentracije omaveloksolona u plazmi ovisna o dozi opažena su u mladunaca zbog izlučivanja omaveloksolona u mlijeko. Učinci su bili izravno povezani s izloženošću omaveloksolonu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

prethodno gelirani kukuruzni škrob  
mikrokristalična celuloza  
umrežena karmelozanatrij  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni

#### Ovojnica kapsule

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
bojilo *Brilliant Blue FCF* (E133)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### Boja za označivanje

šelak (E904)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočice od polietilena visoke gustoće zatvorene indukcijski zavarenom folijom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Pakiranje od 90 kapsula.

Veličina pakiranja od 270 (3 pakiranja po 90) kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Jenson R+ (Ireland) Limited  
2 Dublin Landings, N Wall Quay, North Dock  
Dublin 1  
D01 V4A3  
Irska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA, ZA PAKIRANJE S JEDNOM BOČICOM**

**1. NAZIV LIJEKA**

Skyclarys 50 mg tvrde kapsule  
omaveloksolon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 50 mg omaveloksolona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1786/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Skyclarys 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA, PAKIRANJE ZA 3 BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Skyclarys 50 mg tvrde kapsule  
omaveloksolon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 50 mg omaveloksolona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

270 (3 pakiranja od 90) tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1786/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Skyclarys 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA (ZA SVE OBLIKE PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Skyclarys 50 mg tvrde kapsule  
omaveloksolon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 50 mg omaveloksolona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Skyclarys 50 mg tvrde kapsule omaveloksolon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Skyclarys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skyclarys
3. Kako uzimati Skyclarys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Skyclarys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Skyclarys i za što se koristi**

##### **Što je Skyclarys?**

Skyclarys sadrži djelatnu tvar omaveloksolon, koja u tijelu aktivira poseban protein, Nrf2.

##### **Za što se Skyclarys koristi**

Skyclarys se koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od najmanje 16 godina koji imaju Friedreichovu ataksiju, neurodegenerativni poremećaj kretanja. Friedreichova ataksija rijetka je nasljedna bolest koja uzrokuje progresivno oštećenje živčanog sustava i probleme s kretanjem.

##### **Kako Skyclarys djeluje?**

Protein u tijelu koji se naziva Nrf2 ima ključnu ulogu u upravljanju oksidativnim stresom (stanje koje može oštetiti stanice u tijelu) i ima zaštitnu ulogu protiv neurodegenerativnih bolesti. U bolesnika s Friedreichovom ataksijom smanjena je aktivnost proteina Nrf2. Skyclarys aktivira Nrf2 tako da može kontrolirati oksidativni stres.

U kliničkom ispitivanju bolesnici liječeni lijekom Skyclarys postizali su bolje rezultate na testu neurološke funkcije nego bolesnici koji su uzimali neaktivnu tvar (placebo).

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skyclarys**

**Nemojte uzimati Skyclarys** ako ste alergični na omaveloksolon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

#### **Upozorenja i mjere opreza**

##### **Obratite se liječniku prije nego što uzmete Skyclarys:**

- Ako imate tegobe s jetrom, liječnik će Vam možda promijeniti dozu ili neće započeti liječenje lijekom Skyclarys.

- Kažite liječniku za sve lijekove koje uzimate prije nego što počnete uzimati Skyclarys.

Prije nego što počnete uzimati Skyclarys, liječnik će Vam provjeriti rad jetre i razine kolesterola. Nadalje, prije nego što počnete uzimati Skyclarys liječnik će Vam također provjeriti razinu BNP-a (natriuretskog peptida tipa B), a to je pretraga krvi kojom se otkrivaju tegobe sa srcem.

### **Obratite se liječniku dok uzimate Skyclarys**

Odmah se obratite liječniku ako naglo dobijete na tjelesnoj težini, ako Vam otiču noge, gležnjevi ili stopala ili osjećate nedostatak zraka, što mogu biti znakovi i simptomi srčanih problema dok uzimate Skyclarys. Liječnik će odlučiti o liječenju i o tome treba li nastaviti s primjenom lijeka Skyclarys.

Dok uzimate lijek Skyclarys liječnik će Vam provoditi pretrage krvi. To uključuje jetrene probe koje će pokazati kako Vam radi jetra dok uzimate Skyclarys. Ako se pojave tegobe s jetrom, liječnik će odlučiti trebete li prestati s primjenom lijeka Skyclarys. Ostale krvne pretrage koje će Vam liječnik provesti bit će provjera razine kolesterola i BNP-a nakon što počnete uzimati Skyclarys.

Kažite liječniku ako ste izgubili na tjelesnoj težini otkako uzimate Skyclarys.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati Skyclarys djeci i adolescentima mlađim od 16 godina jer još nije ispitan u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Skyclarys**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje lijek Skyclarys. Također, Skyclarys može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi.

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Skyclarys povećavajući razinu lijeka Skyclarys u krvi. Neki od tih lijekova uključuju:

- itrakonazol, flukonazol ili ketokonazol (lijekovi protiv gljivica koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija)
- ciklosporin (lijek koji se primjenjuje nakon transplantacije organa).
- ciprofloksacin ili klaritromicin (antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija)
- fluvoksamin (antidepresiv poznat kao selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina [SSRI])

Ako Vam liječnik propiše neki od tih lijekova, možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Skyclarys kako bi se spriječila nuspojava kada se uzimaju oba lijeka u isto vrijeme.

Neki lijekovi mogu umanjiti učinak lijeka Skyclarys smanjujući količinu lijeka Skyclarys u krvi. Neki od tih lijekova uključuju:

- gospinu travu (biljni lijek za liječenje blage depresije)
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon (koriste se za liječenje epilepsije)
- efavirenz (lijek za liječenje HIV-a).

Skyclarys može umanjiti učinak drugih lijekova tako što smanjuje količinu tih lijekova u krvi. Neki od tih lijekova uključuju:

- midazolam (koristi se kao sedativ i za liječenje teške uznemirenosti)
- repaglinid (lijek za kontrolu dijabetesa tipa II)
- rosuvastatin (lijek statin koji se koristi za smanjenje razine štetnih lipida)
- hormonske kontraceptive (vrsta kontracepcije koja pomoću hormona sprječava trudnoću, kao što je tableta, naljepak ili vaginalni prsten).

**Obavijestite liječnika** ako uzimate bilo kakve lijekove, osobito one spomenute u tekstu iznad, jer oni mogu utjecati na način na koji djeluje Skyclarys ili drugi lijekovi.

### **Skyclarys s hranom i pićem**

Izbjegavajte konzumaciju grejpa ili soka od grejpa dok uzimate Skyclarys.

### **Trudnoća**

Ne smijete uzimati Skyclarys ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Odmah se obratite liječniku ako zatrudnite dok se liječite lijekom Skyclarys.

### **Kontracepcija**

Primjena lijeka Skyclarys može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Morate primjenjivati drugačiju metodu kontracepcije, kao što su nehormonski intrauterini sustav (spiralna) ili mehaničke metode kontracepcije kao što su kondomi. Tijekom liječenja lijekom Skyclarys i još 28 dana nakon završenog liječenja lijekom Skyclarys, potrebno je primjenjivati pouzdanu metodu kontracepcije. Obratite se liječniku za savjet o kontracepciji koja je za Vas najprikladnija.

### **Dojenje**

Nemojte dojiti dok se liječite lijekom Skyclarys. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neki se bolesnici mogu osjećati umorno nakon što uzmu ovaj lijek. Ako osjećate umor nakon što ste uzeli Skyclarys, izbjegavajte upravljanje vozilima i strojevima.

### **Skyclarys sadrži zanemarivu količinu natrija.**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količina natrija.

## **3. Kako uzimati Skyclarys**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena je doza 150 mg (3 kapsule) jedanput na dan.

### **Uzimanje lijeka Skyclarys**

- Uzmite kapsule na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili dva sata poslije jela.
- Uzmite kapsule u otprilike isto vrijeme u danu.
- Kapsule progutajte cijele, s čašom vode.
- Ako ne možete progutati cijelu kapsulu, otvorite je i prospite cijeli sadržaj na 2 žlice pirea od jabuke. Morate pojesti cijelu mješavinu pirea od jabuke / lijeka čim ste je pripremili. Nemojte spremi mješavinu pirea od jabuke / lijeka za kasnije.

Ako imate tegobe s jetrom, liječnik će Vam možda promijeniti dozu ili neće započeti liječenje lijekom Skyclarys.

Neki lijekovi mogu prouzročiti nuspojave ako se uzimaju u isto vrijeme kada i Skyclarys. Ako Vam liječnik propiše neki od tih lijekova dok uzimate Skyclarys, možda će Vam smanjiti dozu lijeka Skyclarys kako bi se spriječile nuspojave kada uzimate oba lijeka u isto vrijeme.

Ako ste povratili nakon što ste uzeli svoju uobičajenu dozu lijeka Skyclarys, **nemojte** uzeti dodatne kapsule. Sljedeće kapsule uzmite kao i obično sljedećeg dana.

### **Ako uzmete više lijeka Skyclarys nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Skyclarys nego što Vam je liječnik propisao, odmah se obratite liječniku. Ponesite sa sobom ovu uputu.

### **Ako zaboravite uzeti lijek Skyclarys**

Ako propustite dozu lijeka Skyclarys, sljedeću dozu uzmite kao obično sljedećeg dana. **Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Skyclarys**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Neke nuspojave lijeka Skyclarys mogu biti ili mogu postati ozbiljne**

**Odmah se obratite liječniku** ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- problemi s probavom. Možete imati simptome kao što su
  - mučnina
  - proljev
  - povraćanje
  - bol u trbuhu
  - smanjen apetit

Ako primijetite bilo koju od tih nuspojava, obratite se liječniku.

Na temelju pretraga krvi liječnik Vam može reći da imate:

- visoku razinu jetrenih enzima u krvi (vrlo često, mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
- povišenu vrijednost BNP-a (biljeg kod srčanih problema); (često, mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- promjene vrijednosti kolesterola i triglicerida u krvi (često, mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

Liječnik će odlučiti o liječenju i o tome trebate li nastaviti s primjenom lijeka Skyclarys.

##### **Druge moguće nuspojave lijeka Skyclarys**

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- umor
- grlobolja
- bol u leđima
- grč mišića
- gripa
- smanjen apetit

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava (infekcija struktura koje prenose mokraću)
- bolne menstruacije u žena (menstrualni grčevi)

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati Skyclarys**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ako se kapsula otvori i izmiješa s pireom od jabuka, morate pojesti svu mješavinu pirea od jabuka / lijeka odmah nakon pripreme. Pogledajte dio 3 „Uzimanje lijeka Skyclarys“.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili znakove neovlaštenog otvaranja pakiranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Skyclarys sadrži

- Djelatna tvar je omaveloksolon.
- Jedna kapsula sadrži 50 mg omaveloksolona.
- Drugi sastojci su:  
*Sadržaj kapsule:* prethodno gelirani kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid.  
*Ovojnica kapsule:* hipromeloza, titanijev dioksid (E171), bojilo *Brilliant Blue FCF* (E133), žuti željezov oksid (E172).  
*Boja za označivanje:* šelak (E904), titanijev dioksid (E171).

### Kako Skyclarys izgleda i sadržaj pakiranja

Skyclarys 50 mg tvrde kapsule sastoje se od neprozirnog svjetlozelenog tijela s otisnutim „RTA 408“ bijelom tintom i plave kapice s otisnutim „50“ bijelom tintom.

Skyclarys 50 mg dostupan je u pakiranju koje sadrži 90 tvrdih kapsula i pakiranju od 3 bočice, svaka sadrži 90 tvrdih kapsula.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

Jenson R+ (Ireland) Limited  
2 Dublin Landings, N Wall Quay, North Dock  
Dublin 1  
D01 V4A3 Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: +357 22765715

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.