ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyclarys 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Omaveloxolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Opake Hartkapsel mit dem Aufdruck „RTA 408“ in weißer Tinte auf dem hellgrünen Kapselunterteil und dem Aufdruck „50“ in weißer Tinte auf dem blauen Kapseloberteil. Die Kapseln (Größe 0) haben eine Länge von 21,7 ± 0,3 mm und einen Außendurchmesser des Kapseloberteils von 7,64 ± 0,06 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Skyclarys wird angewendet zur Behandlung der Friedreich-Ataxie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Omaveloxolon sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Friedreich-Ataxie besitzt.

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Omaveloxolon (3 Hartkapseln zu je 50 mg) einmal täglich.

Eine durch Erbrechen verlorengegangene Dosis darf nicht durch eine zusätzliche Dosis ersetzt werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die nächste Dosis am darauffolgenden Tag wie üblich eingenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Die empfohlenen Dosierungen bei gleichzeitiger Anwendung von Omaveloxolon mit starken oder moderaten Cytochrom-P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren oder –Induktoren sind in Tabelle 1 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Omaveloxolon bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren

Arzneimittelklasse der Begleitmedikation	Dosierungsempfehlung
Starke CYP3A4-Inhibitoren	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist: • Die Dosis von Omaveloxolon auf 50 mg einmal täglich reduzieren und engmaschig auf Nebenwirkungen überwachen. • Falls Nebenwirkungen auftreten, die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren beenden.
Moderate CYP3A4-Inhibitoren	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist: • Die Dosis von Omaveloxolon auf 100 mg einmal täglich reduzieren und engmaschig auf Nebenwirkungen überwachen. • Falls Nebenwirkungen auftreten, die Dosis von Omaveloxolon auf 50 mg einmal täglich reduzieren.

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Lebensalters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert und die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Reduzierung der Dosis auf 50 mg einmal täglich zu erwägen.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) ist die Anwendung des Arzneimittels zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Der Einfluss einer mäßigen und schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyclarys bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

Omaveloxolon soll auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Skyclarys-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden.

Bei Patienten, die die Kapseln nicht im Ganzen schlucken können, können die Skyclarys-Kapseln geöffnet und der gesamte Inhalt auf 2 Esslöffel Apfelmus gestreut eingenommen werden. Die Patienten müssen die gesamte Arzneimittel/Apfelmus-Mischung sofort auf nüchternen Magen einnehmen, und zwar mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Mischung darf nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aminotransferasenanstieg

Die Behandlung mit Omaveloxolon in klinischen Studien bei Patienten mit Friedreich-Ataxie war mit einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung wurden bei 29,4 % der Patienten Aminotransferasenanstiege vom ≥ 3-Fachen der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*; ULN) berichtet, wobei die höchsten Werte bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftraten. Nach den anfänglichen Anstiegen zeigten die Werte eine Tendenz zur Normalisierung.

Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon kontrolliert werden, in den ersten 3 Monaten der Behandlung monatlich und danach in regelmäßigen Abständen, wie es klinisch erforderlich ist. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf > 5 × ULN ansteigen, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstests baldmöglichst wiederholt werden. Wenn sich die auffälligen Laborwerte stabilisieren oder normalisieren, kann die Behandlung mit Omaveloxolon wieder aufgenommen werden. Wenn die ALT- oder AST-Werte auf > 3 × ULN ansteigen und der Bilirubin-Wert auf > 2 × ULN, muss Omaveloxolon sofort abgesetzt und die Leberfunktionstest wiederholt werden. Die Untersuchungen sind nach Bedarf fortzusetzen. Wenn sich die auffälligen Laborwerte stabilisieren oder normalisieren, kann die Behandlung mit Skyclarys wieder aufgenommen werden, wobei die Leberfunktion in angemessener Häufigkeit kontrolliert werden muss.

Arzneimittelwechselwirkungen

Omaveloxolon wird vorwiegend durch CYP3A4 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren kann die systemische Exposition gegenüber Omaveloxolon deutlich erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, ist eine Reduktion der Omaveloxolon-Dosis mit entsprechender Überwachung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Omaveloxolon mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Omaveloxolon deutlich herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5), wodurch die Wirksamkeit von Omaveloxolon vermindert sein kann. Patienten, die mit Omaveloxolon behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren während der Einnahme von Omaveloxolon zu vermeiden. Es sind nach Möglichkeit andere Arzneimittel in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Lipidwertanomalien

Die Behandlung mit Omaveloxolon war mit Anstiegen des Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterins und Abnahmen des High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterins verbunden. Die Lipidwerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Omaveloxolon überprüft und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Lipidwertanomalien sind gemäß den geltenden klinischen Leitlinien zu behandeln.

Anstieg des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)

Die Behandlung mit Omaveloxolon war mit Anstiegen des BNP-Werts verbunden, jedoch nicht mit einem gleichzeitigen Anstieg des Blutdrucks oder damit verbundenen Ereignissen wie Flüssigkeitsüberladung oder kongestive Herzinsuffizienz. In Studie 1 zeigten insgesamt 13,7 % der mit Skyclarys behandelten Patienten einen Anstieg des BNP gegenüber dem Ausgangswert sowie einen BNP-Wert über der oberen Normgrenze (100 pg/ml), verglichen mit 3,8 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die Inzidenz von BNP-Anstiegen über 200 pg/ml lag bei 3,9 % der mit Skyclarys behandelten Patienten. Ob die BNP-Anstiege in Studie 1 mit Skyclarys zusammenhängen oder mit einer Herzerkrankung im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie ist noch unklar.

In einer Studie mit einer verwandten Substanz bei diabetischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) wurden bei den Patienten mit einer CKD in Stadium IV vermehrt Fälle von Herzinsuffizienz infolge Flüssigkeitsüberladung beobachtet. Ein BNP-Ausgangswert von > 200 pg/ml und eine vorausgegangene Hospitalisierung wegen kongestiver Herzinsuffizienz wurden bei Patienten mit einer CKD in Stadium IV als Risikofaktoren für Herzinsuffizienz identifiziert, jedoch nicht bei Patienten mit einer CKD in Stadium 3b.

Kardiomyopathie und Diabetes mellitus treten bei Patienten mit Friedreich-Ataxie häufig auf. Der BNP-Wert muss vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome einer mit Flüssigkeitsüberladung verbundenen kongestiven Herzinsuffizienz hinzuweisen, wie z. B. plötzliche Gewichtszunahme (≥ 1,4 kg in 1 Tag oder ≥ 2,3 kg in 1 Woche), periphere Ödeme und Kurzatmigkeit. Wenn sich Anzeichen und Symptome einer Flüssigkeitsüberladung zeigen, muss der BNP- (oder NT-proBNP-) Wert überwacht und eine Behandlung entsprechend den geltenden klinischen Leitlinien eingeleitet werden. Die Behandlung mit Skyclarys ist während der Behandlung der Flüssigkeitsüberladung zu unterbrechen. Wenn die Flüssigkeitsüberladung nicht angemessen behandelt werden kann, ist die Behandlung mit Skyclarys zu beenden. Es wird dringend angeraten, Patienten mit kurz zurückliegender Hospitalisierung wegen Flüssigkeitsüberladung infolge von Grunderkrankungen wie Kardiomyopathie, Diabetes-bedingter CKD in Stadium IV oder anderen Krankheitsfaktoren je nach klinischer Einschätzung häufiger zu überwachen.

Gewichtsabnahme

Die Behandlung mit Skyclarys war mit leichter Gewichtsabnahme verbunden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihr Gewicht regelmäßig kontrollieren sollen. Bei einem unerklärlichen oder klinisch signifikanten Gewichtsverlust sind die Patienten eingehender zu untersuchen.

Skyclarys enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Omaveloxolon ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren beeinflusst die Pharmakokinetik von Omaveloxolon.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon

Starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren
In einer klinischen Studie vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, die Fläche unter der Kurve ($AUC_{0\text{-}inf}$) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um das etwa 4- bzw. 3-Fache. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden vergrößerte die gleichzeitige Anwendung von Verapamil (120 mg einmal täglich) die AUC und C_{max} um das 1,24- bzw. 1,28-Fache. Verapamil ist bekanntlich ein moderater CYP3A4-Inhibitor und ein Inhibitor des P-gp-Transporters. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, ist eine Reduktion der Dosis von Skyclarys mit Überwachung des Patienten in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Beispiele für starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren sind Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Fluconazol und Fluvoxamin.

Da Grapefruit und Grapefruitsaft CYP3A4-Inhibitoren sind, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie diese während der Einnahme von Skyclarys vermeiden müssen (siehe Abschnitt 4.4).

Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren
Omaveloxolon ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Omaveloxolon signifikant herabsetzen und somit die Wirksamkeit von Skyclarys reduzieren. Aufgrund des potenziellen Wirksamkeitsverlusts sind Patienten, die mit Skyclarys behandelt werden, darauf hinzuweisen, während der Einnahme von Skyclarys die Anwendung starker oder moderater CYP3A4-Induktoren zu vermeiden, und es sollten nach Möglichkeit Alternativen in Erwägung gezogen werden. Beispiele für starke und moderate CYP3A4-Induktoren sind Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut und Efavirenz.

Einfluss von Omaveloxolon auf andere Arzneimittel

Folgende Substanzen wurden in klinischen Studien mit 150 mg Omaveloxolon an gesunden Probanden untersucht:

Substrate von CYP3A4-
Die AUC von Midazolam, einem Substrat von CYP3A4, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 45 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher CYP3A4-Induktor ist und die Exposition gegenüber Substraten von CYP3A4 verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Skyclarys kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen. Patientinnen ist zu raten, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (z. B. die Pille, Verhütungspflaster, Vaginalring), Implantaten und nur Gestagen-haltigen Pillen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Substrate von CYP2C8
Die AUC von Repaglinid, einem Substrat von CYP2C8, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 35 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher CYP2C8-Induktor ist und die Exposition gegenüber Substraten von CYP2C8 herabsetzen kann.

Substrate von BCRP
Die AUC von Rosuvastatin, einem Substrat von BCRP und OATP1B1, verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Omaveloxolon um etwa 30 %, was darauf hindeutet, dass Omaveloxolon ein schwacher Induktor von BCRP ist und die Exposition gegenüber Substraten von BCRP herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Omaveloxolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Skyclarys soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Die Patientinnen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, bevor sie die Behandlung mit Skyclarys beginnen sowie während der Behandlung und für 28 Tage nach dem Absetzen der Behandlung.

Skyclarys kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen sind anzuweisen, die gleichzeitige Anwendung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (wie z. B. Pille, Verhütungspflaster, Vaginalring) zu vermeiden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ist zu raten, während der gleichzeitigen Anwendung von Skyclarys und für 28 Tage nach dessen Absetzen eine alternative Verhütungsmethode (wie z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinsystem) oder zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anzuwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Omaveloxolon in die Muttermilch übergeht. Omaveloxolon geht bei säugenden Ratten in die Muttermilch über und löste bei den Nachkommen behandlungsbedingte Wirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das neugeborene Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Skyclarys soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Skyclarys auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Omaveloxolon kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Omaveloxolon kann Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei Skyclarys am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren ALT-Anstieg und Kopfschmerzen (jeweils 37,3 %), Gewichtsabnahme (34,0 %), Übelkeit (33,3 %), AST-Anstieg und Ermüdung (jeweils 21,6 %), Diarrhoe (19,6 %), Schmerzen im Oropharynx (17,6 %), Erbrechen (15,7 %), Rückenschmerzen, Muskelspasmen und Grippe (jeweils 13,7 %) und verminderter Appetit (11,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 51 mit Skyclarys 150 mg/Tag über 48 Wochen behandelten Patienten (mediane Exposition 0,92 Patientenjahre) beobachtet wurden, sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die

Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt. Ausgewählte Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 2 näher beschrieben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe	Sehr häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig
	Hypertriglyzeridämie	Häufig
	Very Low Density Lipoprotein erhöht	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen	Häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	ALT erhöht	Sehr häufig
	AST erhöht	Sehr häufig
	GGT erhöht	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig
	Muskelspasmen	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dysmenorrhoe	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig
Untersuchungen	BNP erhöht[a]	Häufig
	Gewicht erniedrigt[b]	Sehr häufig

[a] Basierend auf Laboruntersuchungen mit Werten > 200 pg/ml.
[b] Basierend auf Gewichtsbestimmungen in der Klinik mit einem Gewichtsverlust von ≥ 5 % unter der Behandlung.
ALT=Alanin-Aminotransferase; AST=Aspartat-Aminotransferase; BNP=B-Typ natriuretisches Peptid; GGT=Gamma-Glutamyltransferase.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Bei den in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelten Patienten trat Übelkeit bei 33,3 % auf, Diarrhoe bei 19,6 %, Erbrechen bei 15,7 %, Oberbauchschmerzen bei 9,8 % und Abdominalschmerz bei 7,8 % der Patienten. Alle Ereignisse wurden hinsichtlich der Schwere als leicht oder mittelschwer eingestuft und 75,8 % der Ereignisse traten in den ersten 12 Wochen der Behandlung auf.

Aminotransferasenanstiege
Bei den in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelten Patienten umfassten Nebenwirkungen in Form von Aminotransferasenanstiegen die folgenden: ALT-Anstiege trat bei 37,3 % der Patienten auf, AST-Anstiege bei 21,6 % der Patienten und Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Anstiege bei 5,9 % der Patienten. Zu Behandlungsunterbrechungen wegen Aminotransferasenanstiegen kam es bei 11,8 % der mit Skyclarys behandelten Patienten. Bei einem

Patienten (2 %) wurde die Behandlung wegen eines Aminotransferasenanstiegs gemäß Protokoll abgebrochen.

Bei den mit Skyclarys behandelten Patienten lag die Inzidenz von ALT- oder AST-Anstiegen ≥ 3 × ULN während der Behandlung bei 29,4 %, wobei 15,7 % der Patienten Anstiege ≥ 5 × ULN zeigten. Anstiege von ≥ 3 × ULN waren im Allgemeinen vorübergehend und reversibel, wobei 80 % dieser Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen maximale Werte erreichten. Beim Abbruchbesuch zeigte keiner dieser Patienten ALT- oder AST-Anstiege ≥ 3 × ULN. Die Mittelwerte bildeten sich im Allgemeinen bei fortgesetzter Behandlung oder nach einer Unterbrechung der Behandlung in Richtung Ausgangswert zurück. Kein Patient hatte einen gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubins von > 1,5 × ULN.

BNP-Anstieg
In der randomisierten, doppelblinen, placebokontrollierten Studie wurde bei den mit Skyclarys behandelten Patienten ein Anstieg der BNP-Werte beobachtet. Die mittleren BNP-Werte waren in Woche 4 erhöht und blieben bis einschließlich Woche 48 erhöht, wobei die Spitzenwerte in Woche 24 erreicht wurden. Die mittleren BNP-Werte blieben unter der ULN (< 100 pg/ml). Insgesamt 13,7 % der mit Skyclarys behandelten Patienten zeigten einen Anstieg des BNP-Werts gegenüber dem Ausgangswert und einen BNP-Wert über der ULN (100 pg/ml), verglichen mit 3,8 % der Patienten, die Placebo erhielten. 3,9 % der Patienten hatten während der Behandlung BNP-Werte über 200 pg/ml. Es gab keine Abbrüche aufgrund von BNP-Anstiegen.

Lipidwertanomalien
Unter den Patienten, die in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Skyclarys behandelt wurden, wurde bei 3,9 % eine Hypertriglyzeridämie berichtet, bei 3,9 % wurde ein Anstieg des Very-Low-Density-Lipoproteins berichtet und bei 2,0 % wurde eine Hypercholesterinämie berichtet. In Woche 48 stieg in der Skyclarys-Behandlungsgruppe das mittlere LDL um etwa 25 mg/dL und das mittlere HDL sank um etwa 5 mg/dl. Nach dem Absetzen von Skyclarys kehrten die mittleren LDL- und HDL-Werte wieder zu den Ausgangswerten zurück.

Gewichtsabnahme
In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde bei 2,0 % der mit Skyclarys behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Placebo behandelten eine Gewichtsabnahme berichtet. In beiden Behandlungsgruppen wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Abbrüche aufgrund von vermindertem Appetit oder Gewichtsabnahme berichtet.

Eine Gewichtsabnahme wurde nach Woche 24 beobachtet. Nach 48 Wochen Behandlung betrug die mittlere Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht 1,35 kg (SD 3,585 kg) in der Skyclarys-Gruppe und die mittlere Gewichtszunahme im Vergleich zum Ausgangsgewicht betrug 1,17 kg (SD 4,108 kg) in der Placebo-Gruppe. Unter allen Patienten mit einem BMI-Ausgangswert < 25 kg/m^2 in beiden Behandlungsgruppen (Skyclarys, n=37; Placebo, n=37) wurde eine Gewichtsabnahme um mindestens 5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht bei 32,4 % der mit Skyclarys behandelten Patienten im Vergleich zu 2,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage der Bewertung von Skyclarys in den randomisierten, placebokontrollierten Studien stimmte das Sicherheitsprofil von Skyclarys bei pädiatrischen Patienten im Alter von 16 bis unter 18 Jahren (n=24) mit dem Sicherheitsprofil von erwachsenen Patienten überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Skyclarys. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sind engmaschig zu überwachen und angemessen unterstützend zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Der genaue Mechanismus, über den Omaveloxolon seine therapeutische Wirkung bei Patienten mit Friedreich-Ataxie entfaltet, ist nicht bekannt. Es wurde gezeigt, dass Omaveloxolon *in vitro* und *in vivo* bei Tieren und Menschen den Nrf2- (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) Signalweg aktiviert. Der Nrf2-Signalweg ist an der zellulären Reaktion gegenüber oxidativem Stress beteiligt. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Nrf2-Konzentration und -Aktivität in Zellen von Patienten mit Friedreich-Ataxie unterdrückt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Omaveloxolon bindet an das *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1), ein Protein, das die Aktivität von Nrf2 reguliert. Die Bindung an Keap1 ermöglicht die nukleäre Translokation von Nrf2 und die Transkription seiner Zielgene. An Fibroblasten, die von Patienten mit Friedreich-Ataxie isoliert wurden, konnte gezeigt werden, dass Omaveloxolon die Nrf2-Proteinkonzentrationen wiederherstellt und die Nrf2-Aktivität erhöht. Weiterhin wurde gezeigt, dass Omaveloxolon die mitochondriale Dysfunktion behebt und das Redox-Gleichgewicht in diesen Zellen wiederherstellt, genauso wie auch in Neuronen von Mausmodellen der Friedreich-Ataxie. Bei den mit Omaveloxolon behandelten Patienten wurden Hinweise auf eine pharmakodynamische Aktivität gefunden, mit dosisabhängigen Veränderungen bei den Produkten der Nrf2-Zielgene, dem Serumferritin und der GGT im Dosisbereich von 20 mg bis 300 mg. Patienten, die Omaveloxolon 160 mg erhielten, zeigten im Allgemeinen den größten Anstieg dieser Serummarker gegenüber den Ausgangswerten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Skyclarys zur Behandlung der Friedreich-Ataxie wurden in zwei Teilen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Study 1 [NCT02255435; EudraCT-Nr. 2015-002762-23]) sowie in einer noch laufenden, offenen Verlängerungsstudie von Studie 1 untersucht.

Studie 1, Teil 2

Studie 1 Teil 2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Skyclarys bei Patienten mit Friedreich-Ataxie über 48 Wochen Behandlung. Insgesamt wurden 103 Patienten, darunter 24 Jugendliche, auf eine Behandlung mit Skyclarys 150 mg/Tag (N=51) oder Placebo (N=52) randomisiert (im Verhältnis 1:1). Ausgeschlossen von Studie 1 waren Patienten, die vor Studieneintritt BNP-Werte > 200 pg/ml aufwiesen oder in der Vorgeschichte eine klinisch signifikante Linksherzerkrankung und/oder eine klinisch signifikante Herzerkrankung hatten, mit Ausnahme einer leichten bis mittelschweren Kardiomyopathie im Zusammenhang mit der Friedreich-Ataxie. Außerdem waren Patienten von Studie 1 ausgeschlossen, die eine Vorgeschichte mit einer klinisch signifikanten Lebererkrankung (wie z. B. Fibrose, Zirrhose, Hepatitis) oder klinisch relevante Abweichungen der Laborwerte beim Screening aufwiesen, wie ALT und/oder AST > das 1,5-Fache der ULN, Bilirubin > das 1,2-Fache der ULN, alkalische Phosphatase > das 2-Fache der ULN oder Albumin < untere Normgrenze (*lower limit of normal*, LLN). Die Randomisierung wurde nach dem *Pes-cavus*-Status stratifiziert. Die *Pes-cavus*-

Population war definiert durch den Verlust des seitlichen Haltes und wurde mithilfe einer Taschenlampe ermittelt, deren Licht unter dem Fußgewölbe des Patienten zu sehen war, wenn dieser barfuß war und der Fuß das Körpergewicht trug. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des Scores auf der *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale* (mFARS) im Vergleich zu Placebo in Woche 48 bei Patienten ohne *Pes cavus* (d. h. das vollständige Analyseset [FAS]; n=82). Die mFARS ist ein klinisches Bewertungsinstrument zur Beurteilung der Patientenfunktion, das aus 4 Domänen zur Bewertung der Bulbusfunktion, der Koordination der oberen Extremitäten, der Koordination der unteren Extremitäten und der Stabilität der aufrechten Körperhaltung besteht. Die mFARS hat eine maximale Punktzahl von 99, wobei eine niedrigere Punktzahl auf der mFARS eine geringere körperliche Beeinträchtigung bedeutet. In der FAS waren 53,7 % männlich. Das Durchschnittsalter bei Studieneintritt lag bei 23,9 Jahren und das Durchschnittsalter bei Auftreten der Friedreich-Ataxie bei 15,5 Jahren. Die Ausgangswerte für mFARS und Friedreich-Ataxie-Aktivitäten des täglichen Lebens (*Friedreich's Ataxia Activities of Daily Living*, FA-ADL) betrugen 39,83 bzw. 10,29 Punkte. Die durchschnittliche GAA1-Repeatlänge betrug 714,8. Bei Studieneintritt waren 92,7 % der Patienten gehfähig, 37,8 % wiesen in der Vorgeschichte eine Kardiomyopathie auf und 2,4 % hatten in der Vorgeschichte Diabetes mellitus.

Die Behandlung mit Skyclarys verbesserte die mFARS-Scores signifikant, mit einer mittleren Differenz der kleinsten Quadrate von -2,40 (Standardfehler 0,956) im Vergleich zu Placebo (p=0,0141) (Tabelle 3). Alle Domänen der mFARS-Bewertung, einschließlich der Schluckfähigkeit (bulbär), der Koordination der oberen Extremitäten, der Koordination der unteren Extremitäten und der Stabilität der aufrechten Körperhaltung, fielen zugunsten von Skyclarys gegenüber Placebo aus.

Tabelle 3 Studie 1, Teil 2: mFARS-Ergebnisse (FAS)

	Skyclarys (N=40)	**Placebo (N=42)**
mFARS insgesamt		
Ausgangswert		
n	40	42
Mittelwert (SD)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
Woche 48		
n	34	41
Mittelwert (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 48		
LS-Mittelwert (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
LS-Mittelwert-Differenz (SE)	-2,40 (0,956)	-
p-Wert vs. Placebo	0,0141	

Abkürzungen: FAS=vollständiges Analyseset (Full Analysis Set); LS=kleinste Quadrate (least squares); mFARS=modified Friedreich's ataxia rating scale.
Hinweis: Die Punktwerte der mFARS können von 0 bis 99 Punkte reichen. In jeder Domäne der mFARS beträgt die niedrigste Punktzahl 0. Die maximale Punktzahl für jeden Abschnitt ist wie folgt: 11 Punkte für die Bulbärfunktion, 36 Punkte für die Koordination der oberen Extremitäten, 16 Punkte für die Koordination der unteren Extremitäten und 36 Punkte für die Stabilität der aufrechten Körperhaltung.

In der randomisierten Gesamtpopulation (N=103), die alle Patienten unabhängig vom *Pes-cavus*-Status einschloss, verbesserte Skyclarys die mFARS-Scores im Vergleich zu Placebo mit einer mittleren Differenz der kleinsten Quadrate von -1,93 (Standardfehler 0,895) (nominaler p-Wert=0,0342).

In exploratorischen Subgruppenanalysen fielen die Punktschätzungen für Änderungen auf der mFARS durchweg zugunsten von Skyclarys gegenüber Placebo aus, und zwar in allen Untergruppen auf der Grundlage von Alter bei Studieneintritt, Status der Gehfähigkeit und GAA1-Repeatlänge (Tabelle 4).

Tabelle 4 Studie 1, Teil 2: Änderung auf der mFARS in Woche 48 nach Subgruppen (FAS)

Subgruppe	Least Squares-Mittelwert-Differenz[a] (95 %-KI)	p-Wert
Alter		
< 18 Jahre (n=20)	-4,16 (-8,43; 0,12)	0,0565
≥ 18 Jahre (n=62)	-1,60 (-3,78; 0,58)	0,1485
GAA1-Repeatlänge ≥ 675		
Ja (n=39)	-4,27 (-6,96; -1,57)	0,0025
Nein (n=28)	-1,94 (-5,19; 1,31)	0,2355
Status der Gehfähigkeit		
Nicht gehfähig (n=6)	-4,57 (-11,42; 2,27)	0,1867
Gehfähig (n=76)	-2,19 (-4,22; -0,17)	0,0344

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; FAS=vollständiges Analyseset (*Full Analysis Set*); GAA1-Repeatlänge=Länge der Trinukleotid-Wiederholungen im GAA1-Allel bestehend aus 1 Guanin und 2 Adeninen; mFARS=*modified Friedreich's ataxia rating scale*.
[a] Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz ist Skyclarys – Placebo.

Obwohl Studie 1 nicht darauf ausgerichtet war, einen Unterschied bei den wichtigsten sekundären Endpunkten, dem *Patient Global Impression of Change* (PGIC) und dem *Clinical Global Impression of Change* (CGIC), festzustellen, verbesserten sich die PGIC- und CGIC-Scores zahlenmäßig in Woche 48 bei den mit Skyclarys behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in der primären Analysepopulation (Kleinste-Quadrate [LS]-Mittelwert-Differenz bei PGIC= -0,43, LS-Mittelwert-Differenz bei CGIC= -0,13). Darüber hinaus führte die Behandlung der Patienten mit Skyclarys zu einer zahlenmäßigen Verbesserung der FA-ADL-Scores im Vergleich zu Placebo, mit einer LS-Mittelwert-Differenz von –1,30 Punkten (Standardfehler=0,629).

In einer Post-hoc-Analyse mit Propensity-Score-Matching der offenen Langzeitbehandlung mit Skyclarys hatten die mit Skyclarys behandelten Patienten nach 3 Jahren niedrigere mFARS-Scores als eine gematchte Gruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf. Diese exploratorische Analyse sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da die außerhalb einer kontrollierten Studie erhobenen Daten nur begrenzt aussagekräftig sind und es zu Störeinflüssen kommen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Skyclarys eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 2 Jahren bis unter 16 Jahren in der Behandlung von Friedreich-Ataxie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Omaveloxolon wurde nach oraler Gabe an gesunde, nüchterne Probanden resorbiert und führte nach typischerweise 7 bis 14 Stunden zu maximalen Plasmakonzentrationen. Bei Patienten mit Friedreich-Ataxie wurde Omaveloxolon 2,3-mal schneller resorbiert als bei nüchternen gesunden Probanden.

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einem geringen Anstieg (1,15-fach) der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, die vom Zeitpunkt 0 an bis unendlich extrapoliert wurde ($AUC_{0\text{-}inf}$), verursachte jedoch einen 4,5-fachen Anstieg der C_{max} im Vergleich zur Einnahme unter Nüchternbedingungen. Es wird empfohlen, Skyclarys ohne Nahrung einzunehmen.

Die C_{max} und die $AUC_{0\text{-}inf}$ von Omaveloxolon waren ähnlich, wenn der Kapselinhalt auf Apfelmus gestreut oder intakte Kapseln eingenommen wurden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der C_{max} (t_{max}) von Omaveloxolon verkürzte sich von etwa 10 Stunden auf 6 Stunden, wenn es auf Apfelmus gestreut wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Die absolute oder relative Bioverfügbarkeit von Omaveloxolon wurde nicht ermittelt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Omaveloxolon-Gesamtverfügbarkeit im Plasma (AUC) stieg dosisabhängig und dosisproportional an, aber die C_{max} stieg bei gesunden, nüchternen Probanden weniger als dosisproportional an.

Verteilung

Omaveloxolon wird im menschlichen Plasma zu 97 % an Protein gebunden. Omaveloxolon weist eine geringe bis mäßige Membrangängigkeit auf. Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 7361 l (105 l/kg).

Biotransformation

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von [^{14}C]-Omaveloxolon an gesunde, männliche Probanden wurde Omaveloxolon durch Metabolisierung via CYP3A4 zu einer Reihe von 30 Metaboliten abgebaut, von denen 7 Metaboliten quantifiziert und identifiziert wurden. Die Metaboliten M22 und M17 waren die Hauptmetaboliten im Plasma, auf die 18,6 % bzw. 10,9 % der Gesamtradioaktivität im Plasma entfielen. Die anderen Metaboliten waren unbedeutend und machten jeweils weniger als 10 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma aus. Keiner der Metaboliten besitzt eine bedeutsame pharmakologische Aktivität.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Omaveloxolon, die gesunden männlichen Probanden verabreicht wurde, wurden etwa 92,5 % der verabreichten Radioaktivität innerhalb eines Sammelzeitraums von 528 Stunden wiedergefunden, und zwar: 92,4 % in den Fäzes und 0,1 % im Urin. Der größte Teil (90,7 %) der verabreichten Dosis wurde innerhalb von 96 Stunden nach der Verabreichung in den Fäzes wiedergefunden.

Die durchschnittliche scheinbare Plasmaclearance von Omaveloxolon beträgt 109 l/Std. und die durchschnittliche scheinbare terminale Halbwertszeit 58 Stunden (32-94 Stunden).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Einfluss von Alter, Geschlecht und Körpergewicht auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon
Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Lebensalter (16-71 Jahre), Geschlecht oder Körpergewicht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon haben und es sind in Bezug auf diese Faktoren keine Dosisanpassungen notwendig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine populationspharmakokinetische Analyse bestätigte, dass eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von ≥ 63 ml/min/1,73 m^2 keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon hatte. Der Einfluss einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Omaveloxolon ist nicht bekannt.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) war die Clearance von Omaveloxolon reduziert, was zu einer höheren Omaveloxolon-Exposition im Plasma führte. Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zeigten einen Anstieg der AUC um bis zu 65 % sowie einen Anstieg der C_{max} um 83 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung war die AUC von Omaveloxolon im Vergleich zu der bei Patienten mit normaler Leberfunktion um 117 % erhöht. Es liegen jedoch nur begrenzte Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung

(Child-Pugh-Klasse A) kam es zu keiner Veränderung der AUC und zu einem Anstieg der C_{max} von nicht mehr als 29 %. Die Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind in Abschnitt 4.2 genannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Auf der Grundlage einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests wird Omaveloxolon ein geringes genotoxisches Potenzial zugeschrieben. In einer 6-monatigen Kanzerogenitätsstudie an rasH2-Mäusen erwies sich Omaveloxolon bei männlichen und weiblichen Tieren bis zu einer Dosis, die etwa dem 14,6- bzw. 54,4-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD, *maximum human recommended dose*) bzw. der systemischen Exposition (AUC) bei Patienten mit Friedreich-Ataxie entsprach, als nicht kanzerogen.

Die präklinischen Daten zeigten Toxizitäten im Zusammenhang mit Omaveloxolon. Bei Ratten wurden unter klinisch relevanten Dosen bei täglicher oraler Exposition für bis zu 6 Monate nach 28 Tagen irreversible Nierenschäden (multifokale renale tubuläre Degeneration/Regeneration in Verbindung mit Proteinurie) beobachtet. Darüber hinaus wurde bei Ratten und Affen bei Verabreichung über 6 bzw. 9 Monate bereits nach 28 Tagen eine reversible Hyperplasie des Magen-Darm-Traktes (Vormagen, Speiseröhre, Kehlkopf) beobachtet. Bei einer männlichen Ratte aus der Hochdosisgruppe war die Plattenepithelhyperplasie nach 6 Monaten Verabreichung mit einem Plattenepithelkarzinom verbunden, das den Nicht-Drüsen-Magen und den Drüsen-Magen betraf.

Fertilität und frühembryonale Entwicklung

Omaveloxolon, das männlichen Ratten für 28 Tage vor der Paarung und während der gesamten Paarungszeit sowie weiblichen Ratten ab 14 Tage vor der Paarung, während der gesamten Paarung und bis zum siebten Trächtigkeitstag in oralen Dosen von 1, 3 und 10 mg/kg/Tag verabreicht wurde, veränderte weder die männliche noch die weibliche Fertilität. Allerdings traten unter der Dosis, die etwa dem 6-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MHRD) auf der Grundlage der systemischen Exposition entspricht, embryonale Prä- und Post-Implantationsverluste, Resorptionen und ein Rückgang der Zahl lebensfähiger Embryonen auf. Eine etwa 2-fache MHRD auf der Grundlage der systemischen Exposition hatte keinen Einfluss auf die Prä- und Postimplantationsverluste.

Embryofetale Entwicklung

In einer Studie zur embryofetalen Toxizität an Ratten wurden unter einer oralen Dosis, die etwa dem 6-Fachen der MHRD auf der Grundlage der systemischen Exposition entspricht, keine maternale Toxizität oder embryofetale Anomalien festgestellt. Bei Dosen, die eine Exposition vom 19-Fachen der MHRD erreichten, wurden bei Ratten jedoch Postimplantationsverluste, Resorptionen sowie Abnahmen der Zahl lebensfähiger Feten, der Wurfgröße und des fetalen Körpergewichts beobachtet. Die embryofetale Untersuchung bei Kaninchen zeigte bei einer Dosis, die einer niedrigeren (um das 0,7-Fache) Exposition entsprach als unter der MHRD, eine maternale Toxizität, die mit Frühgeburten und Unterbrechungen der Trächtigkeit sowie einem geringen Körpergewicht der Feten verbunden war. In derselben Studie wurden jedoch bei einer systemischen Exposition, die etwa das 1,4-Fache der MHRD betrug, keine fetalen Fehlbildungen beobachtet.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer prä- und postnatalen Untersuchung an Ratten war die Verabreichung von Omaveloxolon in Dosen von 1, 3 und 10 mg/kg/Tag während des Zeitraums der Organogenese bis zur Laktation mit einem erhöhten Prozentsatz von Würfen mit totgeborenen Welpen, einer verringerten Überlebensrate der ersten Welpen-Generation und einem geringeren durchschnittlichen Körpergewicht der Welpen

verbunden. Unter einer Dosis von etwa dem 6-Fachen der MHRD auf der Grundlage der systemischen Exposition wurde bei F1-Weibchen eine verringerte Fortpflanzungsfunktion (niedrigere durchschnittliche Anzahl von Corpora lutea und Implantationsstellen) und bei F1-Männchen eine verzögerte Geschlechtsreife beobachtet. Unter einer Dosis, die etwa dem 2-Fachen der MHRD auf der Grundlage der systemischen Exposition entspricht, wurden keine unerwünschten Reaktionen beobachtet. Bei den Welpen wurden dosisabhängige Anstiege der Omaveloxolon-Plasmakonzentrationen beobachtet, die auf die Ausscheidung von Omaveloxolon in die Milch zurückzuführen sind. Die Wirkungen waren direkt mit der Exposition gegenüber Omaveloxolon verbunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Drucktinte
Schellack (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit Folien-Induktionsversiegelung.

Packungsgrößen:
Packungen mit 90 Kapseln.
Packungen mit 270 (3 Packungen mit je 90) Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu.verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyclarys 50 mg Hartkapseln
Omaveloxolon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Omaveloxolon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1786/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Skyclarys 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER 3-FLASCHEN-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyclarys 50 mg Hartkapseln
Omaveloxolon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Omaveloxolon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

270 (3 Packungen zu je 90) Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1786/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Skyclarys 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE FÜR ALLE PRÄSENTATIONEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyclarys 50 mg Hartkapseln
Omaveloxolon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Omaveloxolon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Skyclarys 50 mg Hartkapseln
Omaveloxolon

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Skyclarys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skyclarys beachten?
3. Wie ist Skyclarys einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Skyclarys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. What ist Skyclarys und wofür wird es angewendet?

Was ist Skyclarys?
Skyclarys enthält den Wirkstoff Omaveloxolon, der ein spezifisches Protein, Nrf2, in Ihrem Körper aktiviert.

Wofür wird Skyclarys angewendet?
Skyclarys wird zur Behandlung Erwachsener und Jugendlicher ab einem Alter von mindestens 16 Jahren mit Friedreich-Ataxie, einer neurodegenerativen Bewegungsstörung, angewendet. Die Friedreich-Ataxie ist eine seltene angeborene Erkrankung, die zu einer fortschreitenden Schädigung des zentralen Nervensystems und zu Bewegungsproblemen führt.

Wie wirkt Skyclarys?
Das Protein mit der Bezeichnung Nrf2 spielt im Körper eine Schlüsselrolle bei der Bewältigung von oxidativem Stress (einem Zustand, der zur Schädigung von Zellen im Körper führen kann) und hat eine Schutzfunktion gegen neurodegenerative Erkrankungen. Bei Patienten mit Friedreich-Ataxie ist die Aktivität von Nrf2 verringert. Skyclarys aktiviert Nrf2, so dass es oxidativen Stress bewältigen kann.

In einer klinischen Studie schnitten die mit Skyclarys behandelten Patienten bei neurologischen Funktionstests besser ab als Patienten, die mit einer inaktiven Substanz behandelt wurden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skyclarys beachten?

Skyclarys darf nicht eingenommen werden,
wenn Sie allergisch gegen Omaveloxolon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Skyclarys einnehmen:
- Wenn Sie Leberprobleme haben, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zu ändern oder die Behandlung mit Skyclarys nicht zu beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie die Behandlung mit Skyclarys beginnen.

Ihr Arzt wird prüfen, wie gut Ihre Leber arbeitet und Ihren Cholesterinspiegel kontrollieren, bevor Sie mit der Einnahme von Skyclarys beginnen. Ihr Arzt wird auch Ihren BNP-Wert (natriuretisches Peptid vom B-Typ, eine Blutuntersuchung auf Herzprobleme) überprüfen, bevor Sie mit der Einnahme von Skyclarys beginnen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, während Sie Skyclarys einnehmen
Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Skyclarys eine plötzliche Gewichtszunahme, Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße oder Kurzatmigkeit feststellen, weil dies Anzeichen oder Symptome von Herzproblemen sein können. Ihr Arzt wird über die Behandlung entscheiden und darüber, ob die Einnahme von Skyclarys fortgesetzt werden soll.

Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen vornehmen, während Sie Skyclarys einnehmen. Dazu gehören auch Untersuchungen der Leberwerte, um zu sehen, wie Ihre Leber während der Einnahme von Skyclarys arbeitet. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Skyclarys absetzen müssen, wenn sich Leberprobleme entwickeln. Andere Blutuntersuchungen, die Ihr Arzt vornehmen wird, dienen der Überprüfung von Cholesterin und BNP, nachdem Sie mit der Einnahme von Skyclarys begonnen haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie unter der Behandlung mit Skyclarys Gewicht verlieren.

Kinder und Jugendliche
Wenden Sie Skyclarys nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren an, da es in dieser Patientengruppe noch nicht untersucht wurde.

Einnahme von Skyclarys zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist notwendig, weil manche Arzneimittel die Wirkweise von Skyclarys beeinflussen können. Außerdem kann Skyclarys die Wirkweise einiger Arzneimittel beeinflussen.

Bestimmte Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen von Skyclarys erhöhen, indem sie die Konzentration des Wirkstoffs im Blut erhöhen. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:
- Itraconazol, Fluconazol oder Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung einer Reihe von Pilzinfektionen)
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das nach Organtransplantationen angewendet wird)
- Ciprofloxacin oder Clarithromycin (Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Fluvoxamin (ein Antidepressvum, das als selektiver Serotinin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRI] bekannt ist)

Wenn Ihr Arzt Ihnen eines dieser Arzneimittel verordnet, kann Ihre Dosis von Skyclarys reduziert werden, um Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel zu vermeiden.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Skyclarys beeinträchtigen, indem sie die Menge des Wirkstoffs im Blut verringern. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:
- Johanniskraut (ein pflanzliches Heilmittel, das bei leichten Depressionen angewendet wird)
- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon (zur Behandlung von Epilepsie)
- Efavirenz (ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)

Skyclarys kann die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinträchtigen, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut verringert. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:

- Midazolam (angewendet als Beruhigungsmittel und zur Behandlung schwerer Erregungszustände)
- Repaglinid (ein Arzneimittel zur Kontrolle von Typ-II-Diabetes)
- Rosuvastatin (ein Statin, das zur Senkung schädlicher Fette angewendet wird)
- Hormonale Kontrazeptiva (eine Form der Empfängnisverhütung, die eine Schwangerschaft mithilfe von Hormonen verhindert, wie z. B. die Pille, Verhütungspflaster oder ein Vaginalring).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, insbesondere eines der oben genannten, da sie die Wirkung von Skyclarys oder von anderen Arzneimitteln beeinflussen können.

Einnahme von Skyclarys zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Vermeiden Sie den Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft während Sie Skyclarys einnehmen.

Schwangerschaft
Sie sollen Skyclarys nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Skyclarys schwanger geworden sind.

Empfängnisverhütung
Die Anwendung von Skyclarys kann die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmethoden verringern. Sie sollten eine andere Verhütungsmethode anwenden, wie z. B. eine nicht-hormonelle Spirale (Intrauterinpessar) oder Barriereverhütungsmittel wie Kondome. Während der Behandlung mit Skyclarys sowie für einen Zeitraum von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Skyclarys muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethode für Sie am besten geeignet ist.

Stillzeit
Stillen Sie während der Behandlung mit Skyclarys Ihr Kind nicht. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bei manchen Patienten kann es nach der Einnahme dieses Arzneimittels zu Müdigkeit kommen. Wenn Sie sich nach der Einnahme von Skyclarys müde fühlenvermeiden Sie es, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

Skyclarys enthält eine vernachlässigbar geringe Menge an Natrium.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Skyclarys einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (3 Kapseln) einmal täglich.

Einnahme von Skyclarys

- Nehmen Sie die Kapseln auf nüchternen Magen ein, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen.
- Nehmen Sie die Kapseln jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit einem Glas Wasser.

- Wenn Sie die Kapseln nicht im Ganzen schlucken können, öffnen Sie sie und streuen Sie den gesamten Inhalt auf 2 Esslöffel Apfelmus. Verzehren Sie das Apfelmus/Arzneimittelgemisch sofort nach der Zubereitung vollständig. Bewahren Sie das Gemisch nicht für eine spätere Einnahme auf.

Wenn Sie Leberprobleme haben, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zu ändern oder die Behandlung mit Skyclarys nicht zu beginnen.

Manche Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme mit Skyclarys Nebenwirkungen verursachen. Wenn Ihr Arzt Ihnen eines dieser Arzneimittel verordnet, während Sie Skyclarys einnehmen, kann Ihr Arzt die Dosis von Skyclarys verringern, um Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel zu vermeiden.

Wenn Sie nach der Einnahme Ihrer üblichen Dosis erbrechen müssen, nehmen Sie **keine** weiteren Kapseln als Ersatz ein. Nehmen Sie die Kapseln am nächsten Tag wieder wie üblich ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Skyclarys eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Skyclarys eingenommen haben, als Ihr Arzt verordnet hat, sprechen Sie sofort mit einem Arzt. Nehmen Sie diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von Skyclarys vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme einer Dosis Skyclarys vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag wie üblich ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Skyclarys abbrechen
Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, sofern Ihr Arzt es nicht anweist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

<u>Einige Nebenwirkungen von Skyclarys könnten schwerwiegend sein oder schwerwiegend werden</u>

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verdauungsprobleme. Es können Symptome auftreten, wie z. B.
  - Übelkeit
  - Durchfall
  - Erbrechen
  - Magenschmerzen
  - Gewichtsverlust

Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Aufgrund Ihrer Blutuntersuchungen wird Ihr Arzt Sie möglicherweise über folgende Befunde informieren:
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erhöhter BNP-Wert (ein Marker für Herzprobleme); (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Veränderungen Ihrer Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Blut (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Ihr Arzt wird über die Behandlung entscheiden und darüber, ob Sie Skyclarys weiter einnehmen sollen.

Andere mögliche Nebenwirkungen von Skyclarys
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Halsschmerzen
- Rückenschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Grippe
- Verminderter Appetit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Harnwegsinfektion
- Periodenschmerzen bei Frauen (menstruationsbedingte Bauchkrämpfe)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Skyclarys aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach “verwendbar bis” angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Wenn eine Kapsel geöffnet und mit Apfelmus vermischt wurde, muss das Apfelmus/Arzneimittelgemisch sofort nach der Zubereitung vollständig verzehrt werden. Siehe Abschnitt 3, Wie ist Skyclarys einzunehmen?

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Packung ist beschädigt oder weist Anzeichen einer Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Skyclarys enthält
- Der Wirkstoff ist Omaveloxolon.
- Jede Kapsel enthält 50 mg Omaveloxolon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Kapselinhalt: vorverkleisterte Stärke (Mais), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid
  Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
  Drucktinte: Schellack (E904), Titandioxid (E171)

Wie Skyclarys aussieht und Inhalt der Packung
Skyclarys 50 mg Hartkapseln bestehen aus einem opaken hellgrünen Kapselunterteil mit dem Aufdruck „RTA 408“ in weißer Tinte und einem blauen Kapseloberteil mit dem Aufdruck „50“ in weißer Tinte.

Skyclarys 50 mg ist in einer Packung mit 90 Hartkapseln und in einer Packung mit 270 (3 Flaschen mit je 90) Hartkapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Reata Ireland Limited
Block A, George’s Quay Plaza
George’s Quay
Dublin 2
D02 E440 Irland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

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

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.