

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka s označením „RTA 408“ vytištěným bílým inkoustem na světle zeleném těle tobolky a označením „50“ vytištěným bílým inkoustem na modrém víčku tobolky. Délka tobolky (velikost 0) je  $21,7 \pm 0,3$  mm a vnější průměr víčka tobolky je  $7,64 \pm 0,06$  mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu omaveloxolonem má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně.

Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou.

Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

#### *Úpravy dávek při souběžné léčbě*

Doporučené dávkování při souběžném používání omaveloxolonu se silnými nebo středně silnými inhibitory nebo induktory cytochromu P450 (CYP) 3A4 je popsáno v tabulce 1 (viz body 4.4 a 4.5).

**Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování omaveloxolonu při souběžném používání inhibitorů CYP3A4**

Třída souběžně používaných léčiv	Doporučené dávkování
Silný inhibitor CYP3A4	Doporučuje se vyhnout souběžnému používání.  Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání: <ul style="list-style-type: none"><li>• Snižte dávkování přípravku Skyclarys na 50 mg jednou denně a pečlivě sledujte nežádoucí účinky.</li><li>• Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 přerušit.</li></ul>
Středně silný inhibitor CYP3A4	Doporučuje se vyhnout souběžnému používání.  Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání: <ul style="list-style-type: none"><li>• Snižte dávkování přípravku Skyclarys na 100 mg jednou denně a pečlivě sledujte nežádoucí účinky.</li><li>• Pokud se objeví nežádoucí účinky, snižte ještě dávkování přípravku Skyclarys na 50 mg jednou denně.</li></ul>

#### *Starší pacienti*

Na základě věku není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Vliv středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku omaveloxolonu nebyl hodnocen (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tento přípravek je určen k perorálnímu podání.

Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžice jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého

přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Připravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití (viz bod 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Zvýšení hladin aminotransferáz

Léčba omaveloxolonem v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) (viz bod 4.8). Zvýšení hladin aminotransferáz na  $\geq 3 \times$  horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) během léčby bylo hlášeno u 29,4 % pacientů, přičemž maximální hodnoty se vyskytly u většiny pacientů během prvních 12 týdnů léčby. Po počátečních nárůstech následoval trend k normalizaci.

Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonem monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 5 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 3 \times$  ULN a hladina bilirubinu se zvýší na  $> 2 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s odpovídající frekvencí monitorování funkce jater.

#### Lékové interakce

Omaveloxolon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 5.2). Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonu (viz bod 4.5). Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonu a monitorování stavu pacienta (viz bod 4.2).

Souběžné používání omaveloxolonu se silnými **nebo** středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonu (viz bod 4.5), což může snížit účinnost omaveloxolonu. Pacienty, kteří jsou léčeni omaveloxolonem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva (viz body 4.2 a 4.5).

#### Abnormality hladin lipidů

Léčba omaveloxolonem byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (*low-density lipoprotein*, LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (*high-density lipoprotein*, HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonem mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení.

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

Léčba omaveloxolonem byla spojena se zvýšením hladin BNP, ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Ve studii 1 došlo ke zvýšení hladin BNP oproti výchozí hodnotě a k nárůstu hladiny BNP nad ULN (100 pg/ml) u 13,7 % pacientů léčených přípravkem Skyclarys ve srovnání s 3,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Incidence zvýšení hladin BNP nad 200 pg/ml byla u pacientů léčených

přípravkem Skylarys 3,9 %. Není jasné, zda zvýšení hladin BNP ve studii 1 souvisí s přípravkem Skylarys nebo se srdečním onemocněním spojeným s Friedreichovou ataxií.

Ve studii s příbuznou látkou u pacientů s diabetem mellitem s chronickým onemocněním ledvin (*chronic kidney disease*, CKD) byl u pacientů s CKD ve IV. stádiu pozorován nadměrný výskyt srdečního selhání v důsledku přetížení organismu tekutinami. Výchozí hladina BNP > 200 pg/ml a předchozí hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání byly identifikovány jako rizikové faktory srdečního selhání u pacientů s CKD ve IV. stádiu, ale ne u pacientů s CKD ve stádiu 3b.

Kardiomyopatie a diabetes mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky městnavého srdečního selhání souvisejícího s přetížením organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ( $\geq 1,4$  kg za 1 den nebo  $\geq 2,3$  kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skylarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skylarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie.

#### Snížení tělesné hmotnosti

Léčba přípravkem Skylarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevysvětlitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen.

#### Přípravek Skylarys obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo induktorů CYP3A4 ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonu.

#### Vliv jiných léčiv na farmakokinetiku omaveloxolonu

##### *Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4*

V klinické studii se při souběžném podávání přípravku Skylarys s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, zvýšila hodnota plochy pod křivkou (*area under the curve*,  $AUC_{0-inf}$ ) přibližně čtyřnásobně a maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně trojnásobně. V klinické studii se zdravými jedinci se při souběžném podávání verapamilu (120 mg jednou denně) zvýšila hodnota AUC 1,24násobně a hodnota  $C_{max}$  1,28násobně. Verapamil je známý středně silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor transportéru P-gp. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávkování přípravku Skylarys a monitorování stavu pacienta (viz body 4.2 a 4.4). Silné a středně silné inhibitory CYP3A4 jsou například klarithromycin, itrakonazol, ketokonazol, ciprofloxacín, cyklosporin, flukonazol a fluvoxamin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumaci při užívání přípravku Skylarys vyhnuli (viz bod 4.4).

##### *Silné nebo středně silné induktory CYP3A4*

V klinické studii se při souběžném podávání omaveloxolonu s efavirenzem, středně silným induktorem CYP3A4, snížila plocha pod křivkou ( $AUC_{0-inf}$ ) a maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně o 49 %, resp. o 38 %. Vzhledem k možné ztrátě účinnosti je třeba pacienty léčené

přípravkem Skyclarys upozornit, aby se během užívání přípravku Skyclarys vyhnuli používání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4, a pokud je to možné, je třeba zvážit používání alternativních léčiv. Silné a středně silné induktory CYP3A4 jsou například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, třezalka tečkovaná a efavirenz.

#### Vliv omaveloxolonu na jiná léčiva

V klinických studiích s omaveloxolonem v dávce 150 mg u zdravých jedinců byly hodnoceny následující látky:

##### *Substráty CYP3A4*

AUC midazolamu, substrátu CYP3A4, se při souběžném používání s omaveloxolonem snížila přibližně o 45 %, což naznačuje, že omaveloxolon je slabým induktorem CYP3A4 a může snížit expozici substrátů CYP3A4. Souběžné používání s přípravkem Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků), implantáty a tabletami obsahujícími pouze progesterin (viz bod 4.6).

##### *Substráty CYP2C8*

AUC repaglinidu, substrátu CYP2C8, se při souběžném používání s omaveloxolonem snížila přibližně o 35 %, což naznačuje, že omaveloxolon je slabým induktorem CYP2C8 a může snížit expozici substrátů CYP2C8.

##### *Substráty BCRP*

AUC rosuvastatinu, substrátu BCRP a OATP1B1, se při souběžném používání s omaveloxolonem snížila přibližně o 30 %, což naznačuje, že omaveloxolon je slabým induktorem BCRP a může snížit expozici substrátů BCRP.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání omaveloxolonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy).

### Kojení

Údaje o přítomnosti omaveloxolonu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Omaveloxolon je přítomen v mléce laktujících potkaních samic a u potomků vedl k účinkům souvisejícím s léčbou (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat.

### Fertilita

Údaje o účincích přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií na zvířatech nenaznačují poškození samčí a samičí fertility (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonu se může objevit únava (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky pozorovanými v souvislosti s přípravkem Skyclarys jsou zvýšení hladiny ALT (37,3 %), bolest hlavy (37,3 %), snížení tělesné hmotnosti (34,0 %), nauzea (33,3 %), zvýšení hladiny AST (21,6 %), únava (21,6 %), průjem (19,6 %), orofaryngeální bolest (17,6 %), zvracení (15,7 %), bolest zad (13,7 %), svalové křeče (13,7 %), chřipka (13,7 %) a snížená chuť k jídlu (11,8 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení u 51 pacientů léčených přípravkem Skyclarys v dávce 150 mg/den po dobu 48 týdnů (medián expozice 0,92 pacientoroku) jsou uvedeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Vybrané nežádoucí účinky jsou dále popsány v následující tabulce 2.

**Tabulka 2 Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Chřipka	Velmi časté
	Infekce močových cest	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté
	Hypertriacylglycerolemie	Časté
	Zvýšená hladina lipoproteinů o velmi nízké hustotě	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté
	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Bolest horní části břicha	Časté
	Bolest břicha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina ALT	Velmi časté
	Zvýšená hladina AST	Velmi časté
	Zvýšená hladina GGT	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Velmi časté
	Svalové spazmy	Velmi časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Dysmenorea	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín	Kategorie frekvence
Vyšetření	Zvýšená hladina BNP <sup>a</sup>	Časté
	Snížení tělesné hmotnosti <sup>b</sup>	Velmi časté

<sup>a</sup> Na základě laboratorních testů s hodnotami > 200 pg/ml.

<sup>b</sup> Na základě tělesné hmotnosti stanovené na klinice s  $\geq 5\%$  poklesem tělesné hmotnosti během léčby.

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; BNP = natriuretický peptid typu B; GGT = gama-glutamyltransferáza.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Gastrointestinální poruchy*

U pacientů léčených přípravkem Skyclarys v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii se nauzea vyskytla u 33,3 % pacientů, průjem u 19,6 % pacientů, zvracení u 15,7 % pacientů, bolest horní části břicha u 9,8 % pacientů a bolest břicha u 7,8 % pacientů. Všechny příhody byly hodnoceny jako lehké nebo středně závažné, přičemž 75,8 % příhod se vyskytlo během prvních 12 týdnů léčby.

### *Zvýšení hladin aminotransferáz*

U pacientů léčených přípravkem Skyclarys v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii zahrnovaly nežádoucí účinky zvýšení hladin aminotransferáz: hladina ALT se zvýšila u 37,3 % pacientů, hladina AST se zvýšila u 21,6 % pacientů a hladina gama-glutamyltransferázy (GGT) se zvýšila u 5,9 % pacientů. K přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz došlo u 11,8 % ze všech pacientů léčených přípravkem Skyclarys. Podle protokolu byla u jednoho pacienta (2 %) léčba z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz přerušena.

U pacientů léčených přípravkem Skyclarys byla incidence zvýšení hladin ALT nebo AST  $\geq 3 \times$  ULN v průběhu léčby 29,4 %, přičemž u 15,7 % pacientů došlo ke zvýšení  $\geq 5 \times$  ULN. Zvýšení  $\geq 3 \times$  ULN bylo obecně přechodné a reverzibilní, přičemž u 80 % těchto pacientů došlo k dosažení maximálních hladin během prvních 12 týdnů léčby. Žádný z těchto pacientů neměl při výstupní návštěvě po vysazení léčby hladinu ALT nebo AST  $\geq 3 \times$  ULN. Průměrné hodnoty se při pokračující léčbě nebo po přerušení léčby zpravidla snižovaly směrem k výchozí hodnotě. U žádného pacienta nedošlo k současnému zvýšení hladiny celkového bilirubinu  $> 1,5 \times$  ULN.

### *Zvýšení hladiny BNP*

U pacientů léčených přípravkem Skyclarys v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo při laboratorním vyšetření pozorováno zvýšení hladin BNP. Průměrné hladiny BNP byly zvýšeny ve 4. týdnu a zůstaly zvýšené až do 48. týdne, přičemž nejvyšší průměrné hodnoty byly zaznamenány ve 24. týdnu. Průměrné hladiny BNP zůstaly pod ULN ( $< 100$  pg/ml). Ke zvýšení hladin BNP oproti výchozí hodnotě a k nárůstu hladiny BNP nad ULN (100 pg/ml) došlo celkem u 13,7 % pacientů léčených přípravkem Skyclarys ve srovnání s 3,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo; 3,9 % pacientů mělo během léčby hodnoty BNP vyšší než 200 pg/ml. Nedošlo k žádnému přerušení léčby z důvodu zvýšení hladiny BNP.

### *Abnormality hladin lipidů*

Mezi pacienty léčenými přípravkem Skyclarys v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byla hypertriacylglycerolemie hlášena u 3,9 % pacientů, zvýšení lipoproteinů o velmi nízké hustotě u 3,9 % pacientů a hypercholesterolemie u 2,0 % pacientů. Ve 48. týdnu se ve skupině léčené přípravkem Skyclarys zvýšila průměrná hladina LDL přibližně o 25 mg/dl a průměrná hladina HDL se snížila přibližně o 5 mg/dl. Po vysazení přípravku Skyclarys se průměrné hladiny LDL a HDL vrátili na výchozí hodnotu.

### *Snížení tělesné hmotnosti*

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti u 2,0 % pacientů léčených přípravkem Skyclarys a u 1,9 % pacientů léčených placebem. V žádné z léčebných skupin nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky ani přerušení léčby z důvodu snížené chuti k jídlu nebo poklesu tělesné hmotnosti.



Snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno po 24. týdnu. Po 48 týdnech léčby byly průměrný pokles tělesné hmotnosti oproti výchozímu stavu ve skupině užívající přípravek Skyclarys 1,35 kg (SD 3,585 kg) a průměrný nárůst tělesné hmotnosti oproti výchozímu stavu ve skupině s placebem 1,17 kg (SD 4,108 kg). Mezi všemi pacienty s výchozí hodnotou BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> v obou léčebných skupinách (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37) bylo pozorováno snížení tělesné hmotnosti o nejméně 5 % oproti výchozímu stavu u 32,4 % pacientů léčených přípravkem Skyclarys a u 2,7 % pacientů dostávajících placebo.

#### Pediatrická populace

Na základě hodnocení přípravku Skyclarys v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích byl bezpečnostní profil přípravku Skyclarys u pediatrických pacientů ve věku 16 let až méně než 18 let (n = 24) v souladu s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádné specifické antidotum. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

#### Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, jakým omaveloxolon terapeuticky působí u pacientů s Friedreichovou ataxií, není znám. Bylo prokázáno, že omaveloxolon aktivuje dráhu nukleárního erytroidního faktoru 2 (*nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2*, Nrf2) *in vitro* a *in vivo* u zvířat a lidí. Dráha Nrf2 se podílí na buněčné odpovědi na oxidační stres. Existují podstatné důkazy, že hladiny Nrf2 a jeho aktivita jsou v buňkách pacientů s Friedreichovou ataxií potlačeny.

#### Farmakodynamické účinky

Omaveloxolon se váže na Kelch-like ECH-asociovaný protein 1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*, Keap1), který reguluje aktivitu Nrf2. Vazba na Keap1 umožňuje translokaci jader Nrf2 a transkripci jeho cílových genů. Na fibroblastech izolovaných od pacientů s Friedreichovou ataxií bylo prokázáno, že omaveloxolon obnovuje hladinu proteinu Nrf2 a zvyšuje aktivitu Nrf2. Bylo také prokázáno, že omaveloxolon zachraňuje mitochondriální dysfunkci a obnovuje redoxní rovnováhu v těchto buňkách i v neuronech myších modelů s Friedreichovou ataxií. U pacientů léčených omaveloxolonem byla pozorována farmakodynamická aktivita se změnami produktů cílových genů Nrf2, feritinu a GGT v séru v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 20 mg až 300 mg. U pacientů, kterým byl podáván omaveloxolon v dávce 160 mg, došlo obecně k největšímu zvýšení hladin těchto sérových markerů oproti výchozí hodnotě.

## Vliv omaveloxolonu na interval QT

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a léčivem kontrolované, třicetné zkřížené studii QTc u zdravých jedinců, omaveloxolon a jeho hlavní metabolity (M17 a M22) samostatně ani v kombinaci nezpůsobily klinicky významné prodloužení intervalu QTc, protože horní hranice odhadu 90% oboustranného intervalu spolehlivosti (CI) byla pod regulačně významnou prahovou hodnotou rizika 10 ms. Průměrná hodnota  $C_{max}$  omaveloxolonu ve studii byla 319,4 ng/ml, což je 4,5násobek předpokládané průměrné hodnoty  $C_{max}$  v ustáleném stavu (71,5 ng/ml) u pacientů s Friedreichovou ataxií, a zahrnuje nejhorší možný scénář klinické expozice, při kterém dochází ke 4,5násobnému zvýšení hodnoty  $C_{max}$  při podávání omaveloxolonu s jídlem.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Skyclarys byly hodnoceny jako léčba Friedreichovy ataxie ve dvou částech randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie (Studie 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) a v probíhajícím otevřeném rozšíření Studie 1.

### *Část 2 studie 1*

Část 2 studie 1 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u pacientů s Friedreichovou ataxií po dobu 48 týdnů léčby. Celkem 103 pacientů, včetně 24 dospívajících, bylo randomizováno (1:1) k užívání přípravku Skyclarys v dávce 150 mg/den ( $n = 51$ ) nebo placebo ( $n = 52$ ). Ze studie 1 byli vyloučeni pacienti, kteří měli před vstupem do studie hladiny BNP  $> 200$  pg/ml nebo měli v anamnéze klinicky významné levostranné srdeční onemocnění a/nebo klinicky významné srdeční onemocnění, s výjimkou lehké až středně těžké kardiomyopatie spojené s Friedreichovou ataxií. Kromě toho byli ze studie 1 vyloučeni pacienti, kteří měli v anamnéze klinicky významné onemocnění jater (např. fibrózu, cirhózu, hepatitidu) nebo klinicky relevantní odchylky v laboratorních vyšetřeních při screeningu, včetně hladin ALT a/nebo AST  $> 1,5$ násobek ULN, hladiny bilirubinu  $> 1,2$ násobek ULN, hladiny alkalické fosfatázy  $> 2$ násobek ULN nebo hladiny albuminu  $<$  dolní hranice normálních hodnot (*lower limit of normal*, LLN). Randomizace byla stratifikována podle stavu diagnózy pes cavus. Populace s diagnózou pes cavus byla definována jako populace se ztrátou laterální opory a byla určena tím, že pod klenbou pacienta, který byl bos a přenášel na nohu váhu, bylo vidět světlo z baterky. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna skóre na modifikované škále hodnocení Friedreichovy ataxie (*modified Friedreich's ataxia rating scale*, mFARS) ve srovnání s placebem ve 48. týdnu u pacientů bez diagnózy pes cavus (tj. úplný soubor analýzy [*full analysis set*, FAS];  $n = 82$ ). Škála hodnocení mFARS je klinický nástroj k hodnocení schopnosti funkcí pacienta, který se skládá ze 4 oblastí k hodnocení bulbární funkce, koordinace horních končetin, koordinace dolních končetin a stability ve vzpřímeném postoji. Maximální skóre v testu mFARS je 99 bodů, přičemž nižší skóre v testu mFARS znamená menší tělesné postižení. V souboru FAS bylo 53,7 % mužů. Průměrný věk při vstupu do studie byl 23,9 roku a průměrný věk nástupu Friedreichovy ataxie byl 15,5 roku. Výchozí skóre mFARS a skóre běžné denní aktivity pacienta s Friedreichovou ataxií (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) bylo 39,83 bodu, resp. 10,29 bodu. Průměrná délka opakování GAA1 byla 714,8. Při vstupu do studie bylo 92,7 % pacientů schopných chůze, 37,8 % mělo v anamnéze kardiomyopatii a 2,4 % diabetes mellitus.

Léčba přípravkem Skyclarys významně zlepšila skóre mFARS s průměrným rozdílem počítaným metodou nejmenších čtverců -2,40 (standardní chyba 0,956) oproti placebo ( $p = 0,0141$ ) (tabulka 3). Všechny složky hodnocení testu mFARS, včetně schopnosti polykat (bulbární funkce), koordinace horních končetin, koordinace dolních končetin a stability ve vzpřímeném postoji, byly ve prospěch skupiny užívající přípravek Skyclarys ve srovnání s placebem.

**Tabulka 3 Část 2 studie 1: Výsledky skóre mFARS (FAS)**

	Skyclarys (n = 40)	Placebo (n = 42)
<b>Celkové skóre mFARS</b>		
Výchozí hodnota		
n	40	42
Průměr (SD)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
48. týden		
n	34	41
Průměr (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Změna v 48. týdnu oproti výchozí hodnotě		
Průměr LS (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
Průměrný rozdíl LS (SE)	-2,40 (0,956)	-
p-hodnota vs. placebo	0,0141	

Zkratky: FAS = úplný soubor pro analýzu (*full analysis set*), LS = metoda nejmenších čtverců (*least squares*), mFARS = modifikovaná škála hodnocení Friedreichovy ataxie.

Poznámka: skóre mFARS se může pohybovat od 0 do 99 bodů. V každé části mFARS je minimální skóre 0. Maximální skóre pro každou část je následující: 11 bodů pro bulbární funkci, 36 bodů pro koordinaci horních končetin, 16 bodů pro koordinaci dolních končetin a 36 bodů pro stabilitu ve vzpřímeném postoji.

Ve všech randomizovaných populacích (N = 103), která zahrnovala všechny pacienty bez ohledu na stav pacientů s diagnózou pes cavus, zlepšil přípravek Skyclarys skóre mFARS ve srovnání s placebem s průměrným rozdílem zjištěným metodou nejmenších čtverců -1,93 (standardní chyba 0,895) (nominální p = 0,0342).

V průzkumných analýzách podskupin byly bodové odhady změn v testu mFARS konzistentní ve prospěch přípravku Skyclarys oproti placebu, a to v podskupinách založených na výchozím věku, stavu schopnosti chůze a délce opakování GAA1 (tabulka 4).

**Tabulka 4 Část 2 studie 1: Změna ve skóre mFARS u podskupin (FAS) ve 48. týdnu**

Podskupina	Průměrný rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců <sup>a</sup> (95% CI)	p-hodnota
Věk		
< 18 let (n = 20)	-4,16 (-8,43; 0,12)	0,0565
≥ 18 let (n = 62)	-1,60 (-3,78; 0,58)	0,1485
Délka opakování GAA1 ≥ 675		
Ano (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,57)	0,0025
Ne (n = 28)	-1,94 (-5,19; 1,31)	0,2355
Stav schopnosti chůze		
Nechodící (n = 6)	-4,57 (-11,42; 2,27)	0,1867
Chodící (n = 76)	-2,19 (-4,22; -0,17)	0,0344

Zkratky: CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*), FAS = úplný soubor k analýze (*full analysis set*), délka opakování GAA1 = délka trinukleotidových opakování v alele GAA1 složené z 1 guaninu a 2 adeninů, mFARS = modifikovaná škála hodnocení Friedreichovy ataxie.

<sup>a</sup> Průměrný rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců se vztahuje na přípravek Skyclarys - placebo.

Ačkoli studie 1 nebyla dostatečně průkazná, aby zjistila rozdíl v klíčových sekundárních cílových parametrech, tedy v celkovém dojmu změny pacienta (*patient global impression of change*, PGIC) a v klinickém celkovém dojmu změny (*clinical global impression of change*, CGIC), skóre PGIC a CGIC se v 48. týdnu v populaci pro primární analýzu u pacientů léčených přípravkem Skyclarys v porovnání s pacienty léčenými placebem v absolutních číslech zlepšila (průměrný rozdíl zjištěný metodou nejmenších čtverců [LS] v PGIC = -0,43, průměrný rozdíl LS v CGIC = -0,13). Navíc vedla léčba pacientů přípravkem Skyclarys k numerickému zlepšení skóre FA-ADL ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo, přičemž průměrný rozdíl zjištěný metodou LS činil -1,30 bodu (standardní chyba = 0,629).

V *post hoc* analýze s využitím propensity skóre zaměřené na dlouhodobou otevřenou léčbu přípravkem Skyclarys měli pacienti léčení přípravkem Skyclarys po 3 letech nižší skóre testu mFARS ve srovnání s porovnatelnou skupinou neléčených pacientů s běžnou anamnézou. Tuto explorativní analýzu je třeba interpretovat opatrně vzhledem k omezení údajů shromážděných mimo kontrolovanou studii, které mohou být zkreslující.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skyclarys u pediatrické populace ve věku od 2 let do méně než 16 let léčené z důvodu Friedreichovy ataxie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Omaveloxolon se po perorálním podání nalačno u zdravých osob absorboval s vrcholem plazmatických koncentrací obvykle za 7 až 14 hodin po podání dávky. Pacienti s Friedreichovou ataxií vykazovali 2,3krát rychlejší absorpci omaveloxolonu než zdravé osoby nalačno.

Souběžné podání jídla s vysokým obsahem tuku vedlo k malému zvýšení (1,15násobnému) hodnoty plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase od času 0 extrapolovaného do nekonečna ( $AUC_{0-inf}$ ), ale způsobilo 4,5násobné zvýšení  $C_{max}$  ve srovnání s podmínkami nalačno. Přípravek Skyclarys se doporučuje užívat bez jídla.

$C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  omaveloxolonu byly podobné, když byl obsah tobolek nasypán na jablečné pyré nebo když byl podáván ve formě neporušených tobolek. Medián doby do dosažení  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) omaveloxolonu se zkrátil z přibližně 10 hodin na 6 hodin, když byl omaveloxolon nasypán na jablečné pyré (viz bod 4.2).

Absolutní nebo relativní biologická dostupnost omaveloxolonu nebyla stanovena.

### Linearita/nelinearita

U zdravých osob nalačno se celková plazmatická expozice omaveloxolonu (AUC) zvyšovala v závislosti na dávce a úměrně dávce, ale  $C_{max}$  se zvyšovalo méně než úměrně dávce.

### Distribuce

Omaveloxolon je v lidské plazmě z 97 % vázán na bílkoviny. Omaveloxolon vykazuje nízkou až střední permeabilitu přes membrány. Průměrný zdánlivý distribuční objem je 7 361 l (105 l/kg).

### Biotransformace

Po podání jednorázové perorální dávky [ $^{14}C$ ]-omaveloxolonu zdravým mužům bylo zjištěno, že omaveloxolon je eliminován metabolismem prostřednictvím CYP3A4 na řadu 30 metabolitů, z nichž 7 bylo kvantifikováno a identifikováno. V plazmě byly hlavními metabolity M22 a M17, které představovaly 18,6 %, resp. 10,9 % celkové plazmatické radioaktivity. Ostatní metabolity byly méně významné, každý z nich představoval méně než 10 % celkové expozice plazmatické radioaktivity. Žádný z metabolitů nemá významnou farmakologickou aktivitu.

### Eliminace

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného omaveloxolonu podané zdravým mužům se přibližně 92,5 % radioaktivity v dávce zachytilo během 528 hodin: 92,4 % ve stolici a 0,1 % v moči. Většina (90,7 %) podané dávky byla do 96 hodin po podání zachycena ve stolici.

Průměrná zdánlivá plazmatická clearance omaveloxolonu je 109 l/h a průměrný zdánlivý terminální plazmatický poločas je 58 hodin (32 – 94 hodin).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

##### *Vliv věku, pohlaví a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku omaveloxolonu*

Z populačních farmakokinetických analýz vyplývá, že věk (16 let – 71 let), pohlaví ani tělesná hmotnost nemají na farmakokinetiku omaveloxolonu žádný klinicky významný vliv a na základě těchto faktorů není nutné upravovat dávku.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza potvrdila, že odhadované hodnoty glomerulární filtrace  $\geq 63$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nemají významný vliv na farmakokinetiku omaveloxolonu. Vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku omaveloxolonu není znám.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída B a C dle Childa-Pugha) byla clearance omaveloxolonu snížena, což vedlo k vyšší plazmatické expozici omaveloxolonu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater došlo až k 65% zvýšení AUC a 83% zvýšení  $C_{max}$  v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla AUC pro omaveloxolon zvýšena o 117 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou však omezené. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) nedošlo k žádné změně AUC a došlo pouze k 29% zvýšení  $C_{max}$ . Doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater je popsáno v bodě 4.2.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Na základě panelu *in vitro* a *in vivo* testů mutagenity je omaveloxolon považován za látku s nízkým genotoxickým potenciálem. Omaveloxolon nebyl v šestiměsíční studii karcinogenity u rasH2 myši karcinogenní až do dávek odpovídajících přibližně 14,6násobku (u samců) a 54,5násobku (u samic) maximální doporučené dávky pro člověka (*maximum human recommended dose*, MHRD) a systémové expozice (AUC) u pacientů s Friedreichovou ataxií.

Předklinické údaje odhalily toxicitu související s omaveloxolonem. U potkanů byly při klinicky relevantních dávkách pozorovány nálezy ireverzibilního poškození ledvin (multifokální renální tubulární degenerace/regenerace doprovázená proteinurií) po 28 dnech denní perorální expozice až po dobu 6 měsíců. Dále byla pozorována reverzibilní hyperplazie gastrointestinálního traktu (předžaludek, jícen, hrtan) u potkanů a opic již po 28 dnech podávání, a to až do 6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u opic. U jednoho potkaního samce ze skupiny s podáváním vysoké dávky po dobu 6 měsíců byla skvamózní hyperplazie epitelu spojena se spinocelulárním karcinomem postihujícím neglandulární i glandulární části žaludku.

#### Fertilita a raný embryonální vývoj

Omaveloxolon podávaný samcům potkanů v perorálních dávkách 1, 3 a 10 mg/kg/den po dobu 28 dnů před pářením a po celou dobu páření a samicím potkanů od 14 dnů před pářením, po celou dobu páření a až do 7. dne březosti nezměnil fertilitu samců ani samic. Při dávce odpovídající přibližně šestinásobku maximální doporučené dávky pro člověka (MHRD) založené na systémové expozici však došlo k preimplantačním a postimplantačním ztrátám embryí, resorpčním a snížení počtu životaschopných embryí. Při přibližně dvojnásobku MHRD založené na systémové expozici nedošlo k žádným účinkům na preimplantační a postimplantační ztráty.

## Embryofetální vývoj

Ve studii embryofetální toxicity na potkanech nebyla u potkanů zjištěna žádná toxicita pro matku ani embryofetální abnormality při perorální dávce odpovídající přibližně šestinásobku MHRD založené na systémové expozici. Při dávkách dosahujících úrovně expozice 19násobku MHRD však byly u potkanů pozorovány postimplantační ztráty, resorpce, jakož i snížení počtu životaschopných plodů, velikosti vrhu a tělesné hmotnosti plodu. Hodnocení embryofetálního vývoje u králíků prokázalo toxicitu pro matku, která byla spojena s předčasnými porody a přerušением březosti, jakož i s nízkou tělesnou hmotností plodu při úrovni dávky odpovídající expozici nižší (0,7krát) než při MHRD; ve stejné studii však při přibližně 1,4násobku MHRD založené na systémové expozici nebyly pozorovány žádné malformace plodu.

## Prenatální a postnatální vývoj

Při prenatálním a postnatálním hodnocení u potkanů bylo podávání omaveloxolonu v období organogeneze až po laktaci v dávkách 1, 3 a 10 mg/kg/den spojeno se zvýšeným procentem vrhů s mrtvě narozenými mláďaty, sníženým přežíváním mláďat první generace a sníženou průměrnou tělesnou hmotností mláďat. Při dávce odpovídající přibližně 6násobku MHRD založené na systémové expozici byla u samic generace F1 pozorována snížená reprodukční funkce (snížený průměrný počet žlutých tělísek a míst implantace) a u samců generace F1 zpožděné pohlavní dospívání. Při dávce odpovídající přibližně dvojnásobku MHRD založené na systémové expozici nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U mláďat bylo pozorováno zvýšení plazmatických koncentrací omaveloxolonu v závislosti na dávce v důsledku vylučování omaveloxolonu do mléka. Účinky byly přímo spojeny s expozicí omaveloxolonu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Tobolka

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Brilantní modř FCF (E 133)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

#### Potiskový inkoust

Šelak (E 904)  
Oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvičky z polyethylenu vysoké hustoty s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěné indukční fólií.

Velikost balení: 90 tobolek.

Velikost balení: 270 tobolek (3 lahvičky po 90 tobolekách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. únor 2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

09/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.