

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skyclarys 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg omaveloxolon (omaveloxolone).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Ogenomskinlig hård kapsel märkt med ”RTA 408” i vitt bläck på den ljusgröna underdelen och ”50” i vitt bläck på den blå överdelen. Kapslarna (storlek 0) är $21,7 \pm 0,3$ mm långa och överdelens ytterdiameter är $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Skyclarys är avsett för behandling av Friedreichs ataxi hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med omaveloxolon ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med Friedreichs ataxi.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 150 mg omaveloxolon (3 hårda kapslar om 50 mg) en gång dagligen.

Läkemedel som förloras genom kräkning ska inte ersättas med en extra dos.

Om patienten glömmer en dos ska nästa dos tas som vanligt följande dag. En dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd dos.

Dosändringar vid samtidig behandling

De rekommenderade doseringarna för samtidig användning av omaveloxolon och starka eller måttliga cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare eller -inducerare beskrivs i tabell 1 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 1: Rekommenderade dosändringar av omaveloxolon vid samtidig användning av CYP3A4-hämmare

Läkemedelsklass som används samtidigt	Doseringsrekommendation
Stark CYP3A4-hämmare	Samtidig användning bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas: • Minska dosen av Skyclarys till 50 mg en gång dagligen med noggrann övervakning av biverkningar. • Om biverkningar uppkommer bör samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare avbrytas.
Måttlig CYP3A4-hämmare	Samtidig användning bör undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas: • Minska dosen av Skyclarys till 100 mg en gång dagligen med noggrann övervakning av biverkningar. • Om biverkningar uppkommer, minska dosen av Skyclarys ytterligare till 50 mg en gång dagligen.

Äldre

Ingen dosjustering krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A).

Dosen ska reduceras till 100 mg en gång dagligen med noggrann övervakning av biverkningar hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B). Om biverkningar uppkommer bör en dosminskning till 50 mg övervägas.

Användning av läkemedlet ska undvikas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av måttligt och svårt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för omaveloxolon har inte studerats (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Skyclarys för barn och ungdomar som är yngre än 16 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

Omaveloxolon ska tas på tom mage minst 1 timme före eller 2 timmar efter att patienten har ätit (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Skyclarys-kapslarna ska sväljas hela.

Patienter som inte kan svälja hela kapslar kan öppna Skyclarys-kapslarna och strö hela innehållet på 2 matskedar äppelmos. Patienterna ska omedelbart inta hela blandningen av läkemedel/livsmedel på tom mage minst 1 timme före eller 2 timmar efter att de har ätit. Blandningen får inte sparas för senare intag (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjda aminotransferaser

Behandling med omaveloxolon i kliniska studier med patienter med Friedreichs ataxi har förknippats med förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) (se avsnitt 4.8). Förhöjt aminotransferas under behandling på $\geq 3 \times$ övre normalgränsen rapporterades hos 29,4 % av patienterna. De maximala värdena hos majoriteten av patienterna inträffade inom de 12 första behandlingsveckorna. Initiala ökningar följdes av en trend mot normalisering.

ALAT, ASAT och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med omaveloxolon påbörjas, varje månad under de 3 första behandlingsmånaderna och därefter regelbundet när det är kliniskt indicerat. Om ALAT eller ASAT ökar till $> 5 \times$ övre normalgränsen ska omaveloxolon omedelbart sättas ut och leverfunktionstesterna upprepas så snart som möjligt. Om laboratorieavvikelse stabiliseras eller försvinner kan omaveloxolon sättas in igen. Om ALAT eller ASAT ökar till $> 3 \times$ övre normalgränsen och bilirubin ökar till $> 2 \times$ övre normalgränsen ska omaveloxolon omedelbart sättas ut och leverfunktionstesterna ska upprepas. Testningen bör fortsätta efter behov. Om laboratorieavvikelse stabiliseras eller försvinner kan Skylarys sättas in igen och leverfunktionstester utföras med lämplig frekvens.

Läkemedelsinteraktioner

Omaveloxolon metaboliseras främst av CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare kan öka den systemiska exponeringen för omaveloxolon signifikant (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare är oundviklig, bör dosreduktion av omaveloxolon med åtföljande monitorering övervägas (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av omaveloxolon och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare kan minska exponeringen för omaveloxolon signifikant (se avsnitt 4.5), vilket kan minska effekten av omaveloxolon. Patienter som behandlas med omaveloxolon ska varnas för att samtidigt använda CYP3A4-inducerare under behandlingen med omaveloxolon. Alternativa läkemedel ska övervägas, om möjligt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Lipidavvikelse

Behandling med omaveloxolon har förknippats med ökningar av LDL-kolesterol (LDL, lipoprotein med låg densitet) och minskningar av HDL-kolesterol (HDL, lipoprotein med hög densitet). Lipidparametrar bör bedömas innan behandling med omaveloxolon påbörjas och bör övervakas regelbundet under behandlingen. Lipidavvikelse ska hanteras enligt kliniska standardriktlinjer.

Förhöjning av B-typ natriuretisk peptid (BNP)

Behandling med omaveloxolon har förknippats med ökningar av BNP, men utan samtidig ökning av blodtrycket eller associerade händelser av vätskeöverbelastning eller hjärtsvikt. I studie 1 hade totalt 13,7 % av patienterna som behandlades med Skylarys en ökning av BNP från baslinjen och ett BNP över den övre normalgränsen (100 pg/ml), jämfört med 3,8 % av patienterna som fick placebo. Incidensen av förhöjt BNP över 200 pg/ml var 3,9 % hos patienter som behandlades med Skylarys. Det är oklart om BNP-förhöjningarna i studie 1 är relaterade till Skylarys eller till hjärtsjukdom förknippad med Friedreichs ataxi.

I en studie med en närbesläktad substans på diabetespatienter med kronisk njursjukdom (CKD) observerades fler fall av hjärtsvikt till följd av vätskeöverbelastning hos patienter med CKD i

stadium IV. BNP > 200 pg/ml vid baslinjen och tidigare sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt identifierades som riskfaktorer för hjärtsvikt hos patienter som hade CKD i stadium IV men inte hos patienter som hade CKD i stadium 3b.

Kardiomyopati och diabetes mellitus är vanligt hos patienter med Friedreichs ataxi. BNP bör kontrolleras före och regelbundet under behandlingen. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på hjärtsvikt i samband med vätskeöverbelastning, till exempel plötslig viktökning ($\geq 1,4$ kg på 1 dag eller $\geq 2,3$ kg på 1 vecka), perifert ödem och andfåddhet. Om tecken och symtom på vätskeöverbelastning utvecklas ska BNP (eller NT-proBNP) övervakas och behandlas i enlighet med kliniska standardriktlinjer. Behandling med Skyclarys ska avbrytas under behandling av vätskeöverbelastning. Om vätskeöverbelastning inte kan behandlas på lämpligt sätt ska behandling med Skyclarys avbrytas. Enligt klinisk bedömning rekommenderas det starkt att patienter som nyligen har varit inlagda på sjukhus på grund av vätskeöverbelastning, till följd av underliggande kardiomyopati, diabetisk CKD i stadium IV eller andra etiologier, övervakas mer frekvent.

Minskning av kroppsvikten

Behandling med Skyclarys har förknippats med lindrig viktminskning. Uppmana patienterna att regelbundet kontrollera sin vikt. Undersök patienten ytterligare om oförklarlig eller kliniskt signifikant minskning av kroppsvikten inträffar.

Överkänslighetsreaktioner

Skyclarys är förknippat med en risk för överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria och utslag (se avsnitt 4.8).

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien på 51 patienter som behandlades med Skyclarys 150 mg/dag i 48 veckor var frekvensen för överkänslighetshändelser mycket vanlig ($\geq 1/10$). Inga av händelserna var allvarliga, och alla händelser som rapporterades hos deltagare som fick omaveloxolon var lindriga i svårighetsgrad. Genomsnittlig tid till debut för omaveloxolongruppen var 135 dagar (minimum: 3 dagar, maximum: 360 dagar, median: 95 dagar).

Överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria och utslag, har även rapporterats efter marknadsintroduktion och i andra kliniska studier. Efter marknadsintroduktionen har ett allvarligt fall av överkänslighet mot läkemedlet rapporterats; svårighetsgraden för alla de händelser som rapporterats i andra kliniska studier var lindrig till måttlig. Om en överkänslighetsreaktion uppstår ska lämpliga åtgärder vidtas efter behov. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på överkänslighet.

Skyclarys innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omaveloxolon är ett substrat för CYP3A4. Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare påverkar farmakokinetiken för omaveloxolon.

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för omaveloxolon

Starka eller måttliga CYP3A4-hämmare

I en klinisk studie ökade samtidig administrering av Skyclarys och itrakonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ytan under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) ungefär 4-faldigt respektive 3-faldigt. I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade samtidig administrering av verapamil (120 mg en gång dagligen) AUC och C_{max} 1,24-faldigt respektive 1,28-faldigt. Verapamil är en känd måttlig CYP3A4-hämmare och hämmare av P-gp-transportören. Om samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare är oundviklig, bör dosreduktion av Skyclarys övervägas med övervakning av patienten (se avsnitt 4.2 och 4.4). Exempel på starka och

måttliga CYP3A4-hämmare är klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, ciprofloxacin, ciklosporin, flukonazol och fluvoxamin.

Eftersom grapefrukt och grapefruktjuice är hämmare av CYP3A4 ska patienter varnas för att inta dessa livsmedel under behandlingen med Skyclarys (se avsnitt 4.4).

Starka eller måttliga CYP3A4-inducerare

I en klinisk studie minskade samtidig administrering av omaveloxolon och efavirenz, en måttlig CYP3A4-inducerare, ytan under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) med ungefär 49 % respektive 38 %. På grund av potentiell effektförlust bör patienter som behandlas med Skyclarys varnas för att använda starka eller måttliga CYP3A4-inducerare under behandlingen med Skyclarys och alternativ bör övervägas om så är möjligt. Exempel på starka eller måttliga CYP3A4-inducerare är karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört och efavirenz.

Effekt av omaveloxolon på andra läkemedel

Följande utvärderades i kliniska studier med omaveloxolon 150 mg på friska försökspersoner:

CYP3A4-substrat

AUC för midazolam, ett CYP3A4-substrat, minskade med cirka 45 % vid samtidig administrering av omaveloxolon. Detta tyder på att omaveloxolon är en svag inducerare av CYP3A4 och kan minska exponeringen av CYP3A4-substrat. Samtidig användning av Skyclarys kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Rekommendera patienter att undvika samtidig användning av kombinerade hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller, p-plåster, p-ring), implantat och tabletter med enbart progesteron (se avsnitt 4.6).

CYP2C8-substrat

AUC för repaglinid, ett CYP2C8-substrat, minskade med cirka 35 % vid samtidig administrering av omaveloxolon. Detta tyder på att omaveloxolon är en svag inducerare av CYP2C8 och kan minska exponeringen av CYP2C8-substrat.

BCRP-substrat

AUC för rosuvastatin, ett BCRP- och OATP1B1-substrat, minskade med cirka 30 % vid samtidig administrering av omaveloxolon. Detta tyder på att omaveloxolon är en svag inducerare av BCRP och kan minska exponeringen av BCRP-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av omaveloxolon hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Skyclarys rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Patienter ska använda effektivt preventivmedel innan behandling med Skyclarys påbörjas, under behandling och i 28 dagar efter avslutad behandling.

Skyclarys kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Rekommendera patienter att undvika samtidig användning med kombinerade hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller, p-plåster, p-ring). Råd kvinnor som använder hormonella preventivmedel att använda en alternativ preventivmetod (t.ex. icke-hormonellt intrauterint system) eller ytterligare icke-hormonellt preventivmedel (t.ex. kondom) under samtidig användning och i 28 dagar efter utsättning av Skyclarys.

Amning

Det finns inga data om förekomst av omaveloxolon i bröstmjölken. Omaveloxolon finns i mjölken hos lakterande råttor och resulterade i behandlingsrelaterade effekter hos avkomman (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Skylarys ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om Skylarys effekter på fertilitet hos människa. Data från djur tyder inte på någon försämring av manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Omaveloxolon kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattningskan förekomma efter administrering av omaveloxolon (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som observerades med Skylarys är förhöjt ALAT och huvudvärk (37,3 % vardera); viktminskning (34,0 %); illamående (33,3 %); förhöjt ASAT och utmattningskan (21,6 % vardera); diarré (19,6 %); orofaryngeal smärta (17,6 %); kräkningar (15,7 %), ryggsmärta, muskelspasmer och influensa (13,7 % vardera) samt minskad aptit (11,8 %).

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som observerades i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien på 51 patienter som behandlades med Skylarys 150 mg/dag i 48 veckor (medianexponering 0,92 patientår) anges i tabell 2 efter systemorganklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Utvalda biverkningar beskrivs ytterligare efter tabell 2.

Tabell 2 Biverkningar

Organsystem	Föredragen term	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Influensa	Mycket vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet inklusive urtikaria och utslag ^a	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga
	Hypertriglyceridemi	Vanliga
	Förhöjt lipoprotein med mycket låg densitet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Diarré	Mycket vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
	Smärta i övre buken	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjt ALAT	Mycket vanliga

Organsystem	Föredragen term	Frekvenskategori
	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga
	Förhöjt GGT	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Mycket vanliga
	Muskelspasmer	Mycket vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mensvärk	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Mycket vanliga
Undersökningar och provtagningar	Förhöjd BNP ^b	Vanliga
	Viktminskning ^c	Mycket vanliga

^a Fall har rapporterats efter marknadsintroduktion, utan känd frekvens.

^b Baserat på laboratoriebedömningar med värden > 200 pg/ml.

^c Baserat på vikt uppmätt på kliniken med viktminskning under behandling ≥ 5 %.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; BNP = B-typ natriuretisk peptid;

GGT = gammaglutamyltransferas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Magtarmkanalen

Bland patienter som behandlades med Skyclarys i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien förekom illamående hos 33,3 % av patienterna, diarré hos 19,6 % av patienterna, kräkningar hos 15,7 % av patienterna, högt sittande buksmärta hos 9,8 % av patienterna och buksmärta hos 7,8 % av patienterna. Alla biverkningar bedömdes som antingen lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och 75,8 % av biverkningarna uppträdde inom de 12 första behandlingsveckorna.

Förhöjt aminotransferas

Bland patienter som behandlades med Skyclarys i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien omfattade biverkningar i form av förhöjt aminotransferas: ALAT ökade hos 37,3 % av patienterna, ASAT ökade hos 21,6 % av patienterna och gammaglutamyltransferas (GGT) ökade hos 5,9 % av patienterna. Behandlingsavbrott på grund av förhöjt aminotransferas förekom hos 11,8 % av alla patienter som behandlades med Skyclarys. En patient (2 %) avbröt behandlingen på grund av förhöjt aminotransferas enligt studieplanen.

Hos patienter som behandlades med Skyclarys var incidensen av förhöjningar av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ övre normalgränsen 29,4 %; 15,7 % fick förhöjningar $\geq 5 \times$ övre normalgränsen. Förhöjningar $\geq 3 \times$ övre normalgränsen var i allmänhet övergående och reversibla, och 80 % av dessa patienter uppnådde maximala nivåer inom de första 12 behandlingsveckorna. Ingen av dessa patienter hade ALAT- eller ASAT-nivåer $\geq 3 \times$ övre normalgränsen vid besöket vid studieavbrott. Medelvärdena sjönk i allmänhet mot baslinjen vid fortsatt behandling eller efter avbrott av behandlingen. Ingen patient hade samtidig förhöjning av totalt bilirubin $> 1,5 \times$ övre normalgränsen.

Förhöjt BNP

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien observerades ökning i laboratorievärden av BNP hos patienter som behandlades med Skyclarys. De genomsnittliga BNP-värdena var förhöjda vecka 4 och förblev förhöjda till och med vecka 48; de högsta genomsnittliga förhöjningarna förekom vecka 24. De genomsnittliga BNP-värdena förblev under den övre normalgränsen (< 100 pg/ml). Totalt 13,7 % av patienterna som behandlades med Skyclarys hade en ökning av BNP från baslinjen och ett BNP över den övre normalgränsen (100 pg/ml), jämfört med 3,8 % av patienterna som fick placebo; 3,9 % av patienterna hade BNP-värden som översteg 200 pg/ml under behandlingen. Inga patienter avbröt behandling på grund av förhöjt BNP.

Lipidavvikelser

Bland patienter som behandlades med Skyclarys i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien rapporterades hypertriglyceridemi hos 3,9 % av patienterna, förhöjt

lipoprotein med mycket låg densitet rapporterades hos 3,9 % av patienterna och hyperkolesterolemi rapporterades hos 2,0 % av patienterna. Vecka 48 ökade genomsnittligt LDL i Skylarys-gruppen med cirka 0,6 mmol/l (25 mg/dl) och genomsnittligt HDL minskade med cirka 0,1 mmol/l (5 mg/dl). Efter utsättning av Skylarys återgick de genomsnittliga LDL- och HDL-nivåerna till baslinjen.

Viktminskning

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien rapporterades viktminskning hos 2,0 % av patienterna som behandlades med Skylarys och hos 1,9 % av patienterna som behandlades med placebo. Inga allvarliga biverkningar eller avbrott på grund av minskad aptit eller viktminskning rapporterades i någon av behandlingsgrupperna.

Minskning av kroppsvikten observerades efter vecka 24. Den genomsnittliga viktminskningen jämfört med baslinjen var 1,35 kg (SD 3,585 kg) i Skylarys-gruppen och den genomsnittliga viktökningen jämfört med baslinjen var 1,17 kg (SD 4,108 kg) i placebogruppen efter 48 veckors behandling. Bland alla patienter med BMI vid baslinjen < 25 kg/m² i båda behandlingsgrupperna (Skylarys, n = 37; placebo, n = 37), observerades en viktminskning på minst 5 % från baslinjen hos 32,4 % av de Skylarys-behandlade patienterna jämfört med 2,7 % av de placebobehandlade patienterna.

Pediatrik population

Baserat på utvärdering av Skylarys i randomiserade, placebokontrollerade studier överensstämde säkerhetsprofilen för Skylarys hos pediatrika patienter i åldern 16 år upp till 18 år (n = 24) med den hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot Skylarys. Patienter som har överdoserat läkemedlet ska övervakas noggrant och lämplig stödjande behandling ska ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX25

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen genom vilken omaveloxolon utövar sin terapeutiska effekt hos patienter med Friedreichs ataxi är okänd. Omaveloxolon har visat sig aktivera signalvägen NF-E2-relaterad faktor 2 (Nrf2) *in vitro* och *in vivo* hos djur och människor. Signalvägen Nrf2 är involverad i cellreaktionen på oxidativ stress. Det finns omfattande belegg för att Nrf2-nivåerna och Nrf2-aktiviteten är undertryckta i celler från patienter med Friedreichs ataxi.

Farmakodynamisk effekt

Omaveloxolon binder till Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), ett protein som reglerar aktiviteten hos Nrf2. Bindning till Keap1 möjliggör nukleär translokation av Nrf2 och transkription av dess målgener. I fibroblaster som isolerats från patienter med Friedreichs ataxi visade sig omaveloxolon återställa Nrf2-proteinnivåerna och öka Nrf2-aktiviteten. Omaveloxolon visade sig också rädda mitokondriell dysfunktion och återställa redoxbalansen i dessa celler, liksom i neuroner

från musmodeller av Friedreichs ataxi. Tecken på farmakodynamisk aktivitet observerades hos patienter som behandlades med omaveloxolon, med dosberoende förändringar i produkterna av Nrf2-målgener, serumferritin och GGT, i dosintervallet 20 mg till 300 mg. Patienter som fick omaveloxolon 160 mg uppvisade i allmänhet den största ökningen från baslinjen av dessa serummarkörer.

Effekt av omaveloxolon på QT-intervallet

I en randomiserad, dubbelblind, QTc-studie med placebo och aktiv kontroll samt 3-vägsöverkorsning av friska försökspersoner orsakade inte omaveloxolon och dess huvudsakliga metaboliter (M17 och M22) ensamt eller i kombination någon kliniskt signifikant QTc-förlängning, eftersom den övre gränsen för det tvåsidiga, uppskattade 90-procentiga konfidensintervallet låg under tröskelvärdet för regulatorisk angelägenhet på 10 ms. Genomsnittligt $C_{\max}$ på 319,4 ng/ml för omaveloxolon i studien var 4,5-faldigt beräknat genomsnittligt steady-state $C_{\max}$ (71,5 ng/ml) hos patienter med Friedreichs ataxi och reflekterar det värsta scenariot för klinisk exponering med en 4,5-faldig ökning av $C_{\max}$ om omaveloxolon administreras tillsammans med mat.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Skyclarys utvärderades som behandling av Friedreichs ataxi i två delar av en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (studie 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) och i en pågående, öppen förlängning av studie 1.

Studie 1 del 2

Studie 1 del 2 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie för att utvärdera säkerhet och effekt av Skyclarys hos patienter med Friedreichs ataxi under 48 veckors behandling. Totalt 103 patienter, inklusive 24 ungdomar, randomiserades (1:1) till Skyclarys 150 mg/dag (N = 51) eller placebo (N = 52). Patienter uteslöts från studie 1 om de hade BNP-nivåer > 200 pg/ml innan studiestart, eller anamnes på kliniskt signifikant vänstersidig hjärtsjukdom och/eller kliniskt signifikant hjärtsjukdom, med undantag för lindrig till måttlig kardiomyopati förknippad med Friedreichs ataxi. Dessutom exkluderades patienter från studie 1 om de hade haft en kliniskt signifikant leversjukdom (t.ex. fibros, cirros, hepatit) eller kliniskt relevanta avvikelser i laborietester vid screening inklusive ALAT och/eller ASAT > 1,5 gånger övre normalgränsen, bilirubin > 1,2 gånger övre normalgränsen, alkaliskt fosfat > 2 gånger övre normalgränsen eller albumin < nedre normalgränsen. Randomiseringen stratifierades efter pes cavus-status. Pes cavus-populationen definierades som en förlust av lateralt stöd och fastställdes om ljus från en ficklampa kunde ses under patientens fotvalv när patienten var barfota och belastade fötterna med sin vikt. Det primära effektmåttet var förändring av poängtalet på den modifierade mFARS-skalan (Friedreichs Ataxia Rating Scale) jämfört med placebo vecka 48 för patienter utan pes cavus (dvs. den fullständiga analysuppsättningen [FAS]; n = 82). mFARS är ett kliniskt bedömningsverktyg för att bedöma patientens funktion och består av 4 domäner för att utvärdera bulbär funktion, koordination av övre extremiteter, koordination av nedre extremiteter och stabilitet i upprätt läge. mFARS har en maximal poäng på 99, där lägre poäng på mFARS-skalan innebär mindre fysisk funktionsnedsättning. I FAS var 53,7 % män. Genomsnittsåldern var 23,9 år vid studiestart och genomsnittsåldern för debut av Friedreichs ataxi var 15,5 år. Poängen för mFARS och FA-ADL (Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living) vid baslinjen var 39,83 respektive 10,29. Den genomsnittliga GAA1-repetitionslängden var 714,8. Vid studiestart var 92,7 % av patienterna ambulatoriska, 37,8 % hade anamnes på kardiomyopati och 2,4 % hade anamnes på diabetes mellitus.

Behandling med Skyclarys förbättrade mFARS-poängen signifikant. Den genomsnittliga skillnaden genom minsta kvadratmetoden var -2,41 (standardfel 0,955) jämfört med placebo (p = 0,0138) (tabell 3). Alla komponenter av mFARS-utvärderingen, inklusive sväljförmåga (bulbär), koordination av övre och nedre extremiteter samt stabilitet i upprätt ställning, var bättre för Skyclarys än för placebo.

Tabell 3 Studie 1 del 2: mFARS-resultat (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Total mFARS		
Baslinje		
n	40	42
Medelvärde (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Vecka 48		
n	34	41
Medelvärde (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Vecka 48, förändring från baslinjen		
LS-medelvärde (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Skillnad i LS-medelvärde (SE)	-2,41 (0,955)	-
p-värde jfr med placebo	0,0138	

Förkortningar: FAS = Full Analysis Set (fullständig analysuppsättning); LS = least squares (minsta kvadrat); mFARS = modified Friedreich's ataxia rating scale (skattningsskala).

Observera: mFARS-poängen kan vara mellan 0 och 99 poäng. Inom varje avsnitt i mFARS är minimipoängen 0. Den maximala poängen för vardera avsnittet är: 11 poäng för bulbär funktion, 36 poäng för koordination av övre extremiteter, 16 poäng för koordination av nedre extremiteter och 36 poäng för stabilitet i upprätt läge.

I hela den randomiserade populationen (N = 103), som inkluderade alla patienter oavsett pes cavus-status, förbättrade Skyclarys mFARS-poängen jämfört med placebo. Den genomsnittliga skillnaden enligt minsta kvadratmetoden var -1,94 (standardfel 0,894) (nominellt p = 0,0331).

I explorativa undergruppsanalyser var punkttestimaten för mFARS-förändringar konsekvent mer fördelaktiga för Skyclarys jämfört med placebo i undergrupper baserade på ålder vid baslinjen, ambulatorisk status och GAA1-repetitionslängd (tabell 4).

Tabell 4 Studie 1 del 2: Förändring av mFARS vecka 48 i undergrupper (FAS)

Undergrupp	Genomsnittlig skillnad genom minsta kvadratmetoden (LS) ^a (95 % KI)	P-värde
Ålder		
< 18 år (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 år (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
GAA1-repetitionslängd ≥ 675		
Ja (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nej (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Ambulatorisk status		
Icke-ambulatorisk (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ambulatorisk (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Förkortningar: KI = konfidensintervall; FAS = Full Analysis Set (fullständig analysuppsättning); GAA1-upprepningslängd = längden på trinukleotidupprepningar i GAA1-allelen bestående av 1 guanin och 2 adeniner; mFARS = modified Friedreich's ataxia rating scale (skattningsskala).

^a Genomsnittlig skillnad enligt minsta kvadratmetoden är Skyclarys – placebo.

Även om studie 1 inte hade styrka att upptäcka en skillnad i de viktigaste sekundära effektmåten, Patient Global Impression of Change (PGIC) och Clinical Global Impression of Change (CGIC), förbättrades PGIC- och CGIC-poängen vecka 48 numeriskt hos patienter som behandlades med Skyclarys jämfört med placebo i den primära analyspopulationen (genomsnittlig LS-skillnad [minsta kvadratmetoden] av PGIC = -0,43; genomsnittlig LS-skillnad av CGIC = -0,13). Dessutom resulterade behandling av patienter med Skyclarys i numeriskt förbättrade FA-ADL-poäng jämfört med placebo, med en genomsnittlig LS-skillnad på -1,30 poäng (standardfel = 0,629).

I en benägenhetsmatchad post hoc-analys av öppen långtidsbehandling med Skyclarys hade patienter som behandlats med Skyclarys lägre mFARS-poäng efter 3 år, jämfört med en matchad naturlig grupp.

Denna explorativa analys bör tolkas försiktigt med tanke på begränsningarna i data som samlats in utanför en kontrollerad studie, vilka kan vara föremål för störande faktorer (confounding).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Skylarys för den pediatrika populationen i åldern 2 år upp till 16 år för behandling av Friedreichs ataxi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Omaveloxolon absorberades efter oral administrering till friska fastande försökspersoner med maximala plasmakoncentrationer som vanligtvis observerades 7 till 14 timmar efter dos. Patienter med Friedreichs ataxi uppvisade 2,3-faldigt snabbare absorption av omaveloxolon än fastande friska försökspersoner.

Samtidig administrering av en fettrik måltid resulterade i en liten ökning (1,15-faldig) av arean under plasmakoncentration-mot-tidskurvan från tid 0 till oändlighet ($AUC_{0-\infty}$) men gav en 4,5-faldig ökning av C_{max} jämfört med fastande förhållande. Det rekommenderas att Skylarys tas utan mat.

C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ för omaveloxolon var likartade när kapselinnehållet ströddes över äppelmos respektive administrerades som intakta kapslar. Mediantiden för att uppnå C_{max} (t_{max}) för omaveloxolon förkortades från cirka 10 timmar till 6 timmar när det ströddes på äppelmos (se avsnitt 4.2).

Den absoluta eller relativa biotillgängligheten för omaveloxolon har inte fastställts.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den totala plasmaexponeringen för omaveloxolon (AUC) ökade på ett dosberoende och dosproportionellt sätt, men C_{max} ökade på ett mindre än dosproportionellt sätt hos friska fastande försökspersoner.

Distribution

Omaveloxolon är till 97 % bundet till protein i human plasma. Omaveloxolon uppvisar låg till måttlig membranpermeabilitet. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 7 361 l (105 l/kg).

Metabolism

Efter en oral engångsdos av [^{14}C]-omaveloxolon till friska manliga försökspersoner visade det sig att omaveloxolon eliminerades genom metabolism via CYP3A4 till en serie av 30 metaboliter, av vilka 7 metaboliter kvantifierades och identifierades. Metaboliterna M22 och M17 var huvudsakliga plasmametaboliter och stod för 18,6 % respektive 10,9 % av den totala radioaktiviteten i plasma. De andra metaboliterna stod var och en för mindre än 10 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Inga av metaboliterna hade betydelsefull farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt omaveloxolon administrerad till friska manliga försökspersoner återfanns cirka 92,5 % av den doserade radioaktiviteten inom en uppsamlingsperiod på 528 timmar: 92,4 % via feces och 0,1 % via urin. Huvuddelen (90,7 %) av den administrerade dosen återfanns i feces inom 96 timmar efter administrering.

Genomsnittlig skenbar clearance i plasma för omaveloxolon är 109 l/timme och genomsnittlig skenbar terminal halveringstid i plasma är 58 timmar (32–94 timmar).

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Effekt av ålder, kön och kroppsvikt på farmakokinetiken för omaveloxolon

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att det inte finns någon kliniskt betydelsefull effekt av ålder (16–71 år), kön eller kroppsvikt på farmakokinetiken för omaveloxolon och inga dosjusteringar är nödvändiga baserat på dessa faktorer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys bekräftade att uppskattad glomerulär filtrationshastighet ≥ 63 ml/min/1,73 m² inte hade någon signifikant effekt på farmakokinetiken för omaveloxolon. Effekten av måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för omaveloxolon är okänd.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B och C) minskade clearance av omaveloxolon, vilket resulterade i högre plasmaexponering av omaveloxolon. Försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion uppvisade en ökning av AUC med upp till 65 % och en ökning av C_{max} med 83 % jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Hos försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion ökade AUC för omaveloxolon med 117 % jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Det finns dock begränsade data för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion. Hos försökspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A) var det ingen förändring av AUC och endast en 29-procentig ökning av C_{max}. Den rekommenderade doseringen för patienter med nedsatt leverfunktion beskrivs i avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Baserat på en panel av mutagenicitetstester *in vitro* och *in vivo* anses omaveloxolon ha låg gentoxisk potential. Omaveloxolon var inte karcinogent i en 6 månader lång karcinogenicitetsstudie på rasH2-möss upp till doser motsvarande cirka 14,6 (hanar) respektive 54,5 gånger (honor) den högsta rekommenderade dosen till människa (MHRD) och systemisk exponering (AUC) hos patienter med Friedreichs ataxi.

Prekliniska data visade toxicitet relaterad till omaveloxolon. Hos råttor observerades irreversibel njurskada (multifokal renal tubulär degeneration/regeneration tillsammans med proteinuri) vid kliniskt relevanta dosnivåer hos råttor efter 28 dagars oral exponering dagligen i upp till 6 månader. Dessutom gjordes observationer av reversibel hyperplasi i magtarmkanalen (förmage, matstrupe, struphuvud) hos råttor och apor redan efter 28 dagars administrering, upp till 6 eller 9 månader hos råttor respektive apor. Hos en hanråtta i högdosgruppen, vid 6 månaders administrering, var skivepitelhyperplasin associerad med skivepitelcancer som involverade icke-körtelmagen och körtelmagen.

Fertilitet och tidig embryoutveckling

Omaveloxolon förändrade inte fertiliteten hos honor eller hanar när omaveloxolon administrerades i orala doser om 1, 3 och 10 mg/kg/dag till hanråttor under 28 dagar före parning och under hela parningsperioden och till honråttor från 14 dagar före parning, under parning och fram till dräktighetsdag 7. Förlust av embryon före och efter implantation, resorptioner och en minskning av antalet livsdugliga embryon inträffade dock vid den dos som motsvarar ungefär 6 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (MHRD) baserat på systemisk exponering. Inga effekter på pre- och postimplantationsförlust förekom vid ungefär 2 gånger MHRD baserat på systemisk exponering.

Embryofetal utveckling

I en embryofetal toxicitetsstudie på råttor upptäcktes ingen toxicitet hos moderdjuret och inga embryofetala avvikelser hos råttor vid en oral dos som motsvarade cirka 6 gånger MHRD baserat på systemisk exponering. Vid doser som uppnådde exponeringsnivåer som var 19 gånger MHRD observerades dock postimplantationsförlust, resorptioner samt minskningar av antalet livsdugliga foster, kullstorlek och fostrets kroppsvikt hos råttor. Embryo- och fosterbedömning hos kaniner visade toxicitet hos moderdjuret som var förknippad med tidig födelse och avbrott i dräktigheten samt låg kroppsvikt hos fostret vid en dosnivå som motsvarar exponeringar lägre (0,7 gånger) än de vid MHRD. I samma studie observerades dock inga fostermissbildningar vid cirka 1,4 gånger MHRD baserat på systemisk exponering.

Effekter på pre- och postnatal utveckling

I en pre- och postnatal utvärdering på råttor var administrering av omaveloxolon under perioden från organogenes till laktation vid doser på 1, 3 och 10 mg/kg/dag förknippad med en ökad procentandel kullar med dödfödda ungar, minskad överlevnad för första generationens ungar och minskad genomsnittlig kroppsvikt hos ungarna. Nedsatt reproduktionsfunktion (minskat genomsnittligt antal gulkroppar och implantationsställen) observerades hos F1-honor och fördröjd könsmognad observerades hos F1-hanar vid en dosnivå på cirka 6 gånger MHRD baserat på systemisk exponering. Inga biverkningar observerades vid en dos som var cirka 2 gånger MHRD baserat på systemisk exponering. Dosberoende öknings av plasmakoncentrationerna av omaveloxolon observerades hos ungar, på grund av utsöndring av omaveloxolon i mjölk. Effekterna var direkt kopplade till exponeringen för omaveloxolon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Kapselhölje

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Briljantblått FCF (E133)
Gul järnoxid (E172)

Tryckbläck

Shellack (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av högdensitetspolyeten med barnskyddande, folieinduktionsförseglad polypropenförslutning.

Förpackningsstorlek: 90 kapslar och 270 (3 förpackningar om 90) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 februari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG ENKELFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Skyclarys 50 mg hårda kapslar
omaveloxolone

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mg omaveloxolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1786/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Skyclarys 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG, FÖRPACKNING MED 3 BURKAR****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Skyclarys 50 mg hårda kapslar
omaveloxolone

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mg omaveloxolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

270 (3 förpackningar om 90) hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1786/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Skyclarys 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK FÖR ALLA FÖRPACKNINGSTORLEKAR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Skyclarys 50 mg hårda kapslar
omaveloxolone

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mg omaveloxolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Skyclarys 50 mg hårda kapslar omaveloxolon (omaveloxolone)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Skyclarys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Skyclarys
3. Hur du tar Skyclarys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Skyclarys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Skyclarys är och vad det används för

Vad är Skyclarys?

Skyclarys innehåller den aktiva substansen omaveloxolon som aktiverar ett specifikt protein, Nrf2, i kroppen.

Vad används Skyclarys för?

Skyclarys används för att behandla vuxna och ungdomar som är minst 16 år gamla och har Friedreichs ataxi, en neurodegenerativ rörelsestörning. Friedreichs ataxi är en sällsynt ärftlig sjukdom som orsakar progressiv skada på nervsystemet samt rörelseproblem.

Hur fungerar Skyclarys?

Proteinet Nrf2 i kroppen har en nyckelroll vid hantering av oxidativ stress (ett tillstånd som kan skada celler i kroppen) och har en skyddande roll mot neurodegenerativa sjukdomar. Hos patienter med Friedreichs ataxi är Nrf2-aktiviteten nedsatt. Skyclarys aktiverar Nrf2 så att det kan hantera oxidativ stress.

I kliniska studier fick patienter som behandlades med Skyclarys bättre poäng på tester av neurologisk funktion jämfört med patienter som behandlades med en inaktiv substans.

2. Vad du behöver veta innan du tar Skyclarys

Ta inte Skyclarys om du är allergisk mot omaveloxolon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Skyclarys:

- Om du har problem med levern kan din läkare besluta att ändra dosen eller att inte påbörja behandling med Skyclarys.
- Berätta för läkaren om alla läkemedel du tar innan du börjar ta Skyclarys.

Läkaren kommer att kontrollera din leverfunktion och kolesterolnivå innan du börjar ta Skyclarys. Läkaren kommer också att kontrollera din BNP-nivå (B-typ natriuretisk peptid, ett blodprov för hjärtproblem) innan du börjar ta Skyclarys.

Tala med läkare medan du tar Skyclarys

Kontakta omedelbart läkare om du får en plötslig viktökning, svullna ben, vrister eller fötter eller andfåddhet. Detta kan vara tecken eller symtom på hjärtproblem när du tar Skyclarys. Läkaren kommer att besluta om behandling och avgöra om du ska fortsätta att ta Skyclarys.

Tala med läkare om du får några överkänslighetsreaktioner (en allergisk eller allergiliknande reaktion som kan innefatta kliande utslag och hudutslag).

Läkaren kommer att ta blodprover på dig medan du tar Skyclarys. Detta innefattar leverblodprover för att se hur din lever fungerar när du tar Skyclarys. Om du får leverproblem kommer läkaren att besluta om du ska avbryta behandlingen med Skyclarys. Läkaren kommer även att ta blodprover för att kontrollera ditt kolesterol och BNP-värde efter att du börjat med Skyclarys.

Tala om för din läkare om du går ner i vikt medan du tar Skyclarys.

Barn och ungdomar

Skyclarys ska inte ges till barn och ungdomar under 16 års ålder eftersom det ännu inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Skyclarys

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att vissa läkemedel kan påverka hur Skyclarys fungerar. Skyclarys kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

Vissa läkemedel kan öka risken för biverkningar av Skyclarys genom att öka nivåerna av Skyclarys i blodet. Några av dessa läkemedel är:

- itrakonazol, flukonazol eller ketokonazol (svampläkemedel som används för att behandla ett antal svampinfektioner)
- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation)
- ciprofloxacin eller klaritromycin (antibiotika som används för bakterieinfektioner)
- fluvoxamin (ett antidepressivt medel som är en så kallad selektiv serotoninåterupptagshämmare [SSRI]).

Om din läkare ordinerar ett av dessa läkemedel kan din dos av Skyclarys minskas för att förhindra biverkningar när du tar båda läkemedlen samtidigt.

Vissa läkemedel kan minska hur väl Skyclarys fungerar genom att minska mängden Skyclarys i blodet. Några av dessa läkemedel är:

- johannesört (ett örtpreparat som används för lindrig depression)
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (används för att behandla epilepsi)
- efavirenz (läkemedel som används för hiv).

Skyclarys kan minska effekten av andra läkemedel genom att minska mängden av dessa läkemedel i blodet. Några av dessa läkemedel är:

- midazolam (används som lugnande medel och för att behandla svår oro)
- repaglinid (ett läkemedel för typ II-diabetes)

- rosuvastatin (ett statinläkemedel som används för att minska skadliga blodfetter)
- hormonella preventivmedel (en typ av preventivmedel där hormoner används för att förhindra graviditet, t.ex. p-piller, p-plåster eller p-ring).

Tala med läkare om du tar några läkemedel, i synnerhet de som nämns ovan, eftersom de kan påverka hur Skylarys eller andra läkemedel fungerar.

Skylarys med mat och dryck

Undvik att äta grapefrukt och dricka grapefruktjuice medan du tar Skylarys.

Graviditet

Du ska inte ta Skylarys om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid medan du behandlas med Skylarys ska du omedelbart berätta det för din läkare.

Preventivmedel

Användning av Skylarys kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Du bör använda en annan preventivmetod, såsom en icke-hormonell spiral eller barriärpreventivmedel såsom kondom. En tillförlitlig preventivmetod ska användas under behandlingen med Skylarys och i 28 dagar efter avslutad behandling med Skylarys. Tala med läkaren om vilket preventivmedel som är bäst för dig.

Amning

Amma inte ditt barn medan du behandlas med Skylarys. Det är okänt om läkemedlet utsöndras i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa patienter kan känna sig trötta efter att ha tagit detta läkemedel. Om du känner dig trött efter att ha tagit Skylarys ska du undvika att köra bil och använda maskiner.

Skylarys innehåller en försumbar mängd natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Skylarys

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 150 mg (3 kapslar) en gång dagligen.

Ta Skylarys

- Ta kapslarna på tom mage minst en timme före eller två timmar efter att du har ätit.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Svälj kapslarna hela med ett glas vatten.
- Om du inte kan svälja kapslarna hela ska du öppna dem och strö hela innehållet på 2 matskedar äppelmos. Du måste äta hela blandningen av äppelmos och läkemedel direkt efter att du har gjort den. Spara inte blandningen av äppelmos och läkemedel för senare användning.

Om du har problem med levern kan din läkare besluta att ändra dosen eller att inte påbörja behandling med Skylarys.

Vissa läkemedel kan ge biverkningar när de tas samtidigt med Skylarys. Om din läkare ordinerar ett av dessa läkemedel samtidigt som du tar Skylarys, kan din läkare minska dosen av Skylarys för att förhindra biverkningar när du tar båda läkemedlen samtidigt.

Om du kräks efter att du har tagit din vanliga dos, ska du **inte** ta ersättande kapslar. Ta kapslarna som vanligt följande dag.

Om du har tagit för stor mängd av Skyclarys

Om du tar mer Skyclarys än din läkare har ordinerat, ska du omedelbart tala med läkare. Ta med dig denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Skyclarys

Om du har glömt att ta en dos av Skyclarys, ska du ta nästa dos som vanligt följande dag. Ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Skyclarys

Sluta inte att ta detta läkemedel såvida inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar av Skyclarys kan vara eller kan bli allvariga

Tala med läkare omedelbart om du får några av dessa biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- matsmältningsproblem. Du kan få symtom såsom
 - illamående
 - diarré
 - kräkningar
 - magsmärtor
 - viktninskning.

Om du får några av dessa biverkningar, tala med läkare.

Baserat på dina blodprover kan din läkare berätta för dig att du har:

- höga leverenzymvärden i blodet (mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- förhöjt BNP (en markör för hjärtproblem) (vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- förändringar av kolesterol och triglycerider i blodet (vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

Läkaren kommer att besluta om behandling och avgöra om du ska fortsätta att ta Skyclarys.

Andra möjliga biverkningar av Skyclarys

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- trötthet
- halsont
- ryggsmärta
- muskelspasmer
- influensa
- minskad aptit
- överkänslighet (en allergisk eller allergiliknande reaktion som kan innefatta kliande utslag och hudutslag).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- urinvägsinfektion (infektion i de strukturer som transporterar urin)
- mensvärk hos kvinnor (menstruationskramper).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Skylarys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Om kapseln öppnas och blandas med äppelmos, måste du äta hela blandningen av äppelmos och läkemedel direkt efter att du har gjort den. Se avsnitt 3, Hur du tar Skylarys.

Använd inte detta läkemedel om du ser att förpackningen är skadad eller om det ser ut som att förpackningen har manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är omaveloxolon.
- Varje kapsel innehåller 50 mg omaveloxolon.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselfyllning: förgelatinerad majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kapselhölje: hypromellos, titandioxid (E171), briljantblått FCF (E133), gul järnoxid (E172)
Tryckbläck: shellack (E904), titandioxid (E171)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Skylarys 50 mg hårda kapslar består av en ogenomskinlig ljusgrön underdel märkt med ”RTA 408” i vitt bläck och en blå överdel märkt med ”50” i vitt bläck.

Skylarys 50 mg tillhandahålls i en förpackning som innehåller 90 hårda kapslar och i en förpackning med 3 burkar som vardera innehåller 90 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

Hrvatska

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.