

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Skyclarys 50 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg omaveloxolon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Ugennemsigtig hård kapsel med "RTA 408" trykt på det lysegrønne kapsellegeme med hvid farve og "50" trykt på den blå hætte med hvid farve. Kapslerne (størrelse 0) er $21,7 \pm 0,3$ mm lange, og hættens ydre diameter er $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Skyclarys er indiceret til behandling af Friedreichs ataksi hos voksne og unge i alderen 16 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med omaveloxolon skal påbegyndes og overvåges af læger med erfaring i behandling af Friedreichs ataksi.

Dosering

Den anbefalede dosis er 150 mg omaveloxolon (3 hårde kapsler med 50 mg i hver) én gang dagligt.

Lægemiddel, der går tabt via opkastning, må ikke erstattes med en yderligere dosis.

Hvis en dosis glemmes, skal den næste dosis tages som sædvanligt dagen efter. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Dosisjusteringer for samtidig behandling

De anbefalede doser ved samtidig anvendelse af omaveloxolon med stærke eller moderate hæmmere eller induktorer af cytochrom P450 (CYP) 3A4 er beskrevet i tabel 1 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer for omaveloxolon ved samtidig anvendelse med CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendt lægemiddelklasse	Dosisanbefaling
Stærk CYP3A4-hæmmer	Samtidig anvendelse frarådes. Hvis samtidig administration ikke kan undgås: • Nedsæt Skyclarys-dosen til 50 mg én gang dagligt med tæt monitorering for bivirkninger. • Hvis der opstår bivirkninger, bør samtidig administration med stærke CYP3A4-hæmmere ophøre.
Moderat CYP3A4-hæmmer	Samtidig anvendelse frarådes. Hvis samtidig administration ikke kan undgås: • Nedsæt Skyclarys-dosen til 100 mg én gang dagligt med tæt monitorering for bivirkninger. • Hvis der opstår bivirkninger, nedsættes Skyclarys-dosen yderligere til 50 mg én gang dagligt.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig baseret på alder (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A).

Dosis bør nedsættes til 100 mg én gang dagligt med tæt monitorering for bivirkninger hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B). Hvis der opstår bivirkninger, bør nedsættelse af dosis til 50 mg én gang dagligt overvejes.

Anvendelse af lægemidlet bør undgås hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Virkningen af moderat og svært nedsat nyrefunktion på omaveloxolons farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Skyclarys' sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 16 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Omaveloxolon skal tages på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skyclarys-kapsler bør sluges hele.

For patienter, der ikke er i stand til at sluge hele kapsler, kan Skyclarys-kapslerne åbnes og hele indholdet drysses på 2 spiseskefulde æblemos. Patienten skal straks indtage hele blandingen af lægemiddel/mad på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af anden mad. Den må ikke gemmes til senere anvendelse (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjelse af aminotransferaser

Der er i kliniske studier med patienter med Friedreichs ataksi set en sammenhæng mellem behandling med omaveloxolon og forhøjelser af alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.8). Forhøjede aminotransferaser på $\geq 3 \times$ den øvre normalgrænse (ULN) under behandling blev indberettet hos 29,4 % af patienterne, hvor de maksimale værdier forekom i løbet af de første 12 ugers behandling hos størstedelen af patienterne. De indledende stigninger blev efterfulgt af en tendens i retning mod normalisering.

ALAT, ASAT og bilirubin bør monitoreres før indledning af behandlingen med omaveloxolon, månedligt i løbet af de første 3 måneders behandling og periodisk derefter som klinisk indiceret. Hvis ALAT eller ASAT stiger til $> 5 \times$ ULN, skal omaveloxolon straks seponeres, og leverfunktionsmålinger skal gentages så hurtigt som muligt. Hvis de unormale laboratorieværdier stabiliseres eller normaliseres, kan omaveloxolon indledes på ny. Hvis ALAT eller ASAT stiger til $> 3 \times$ ULN, og bilirubin stiger til $> 2 \times$ ULN, skal omaveloxolon straks seponeres, og leverfunktionsmålinger skal gentages. Måling skal fortsættes efter behov. Når de unormale laboratorieværdier er stabiliseret eller normaliseret, kan behandlingen med Skyclarys indledes på ny, idet leverfunktionen monitoreres med en passende hyppighed.

Lægemiddelinteraktioner

Omaveloxolon metaboliseres primært af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere kan øge den systemiske eksponering for omaveloxolon signifikant (se pkt. 4.5). Hvis samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, bør dosisreduktion af omaveloxolon med monitorering overvejes (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse af omaveloxolon og stærke eller moderate CYP3A4-induktorer kan nedsætte eksponeringen for omaveloxolon signifikant (se pkt. 4.5), hvilket kan nedsætte virkningen af omaveloxolon. Patienter, der behandles med omaveloxolon, skal advares om, at de skal undgå samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer, mens de tager omaveloxolon. Alternative lægemidler skal overvejes, hvis det er muligt (se pkt. 4.2 og 4.5).

Unormale lipidværdier

Der er set en sammenhæng mellem behandling med omaveloxolon og stigninger i lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og fald i højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol. Lipidparametrene bør vurderes før indledning af behandling med omaveloxolon, og de bør monitoreres periodisk under behandlingen. Unormale lipidværdier skal håndteres i henhold til kliniske standardretningslinjer.

Forhøjelse af B-type natriuretisk peptid (BNP)

Der er set en sammenhæng mellem behandling med omaveloxolon og stigninger i BNP, men uden samtidig blodtryksstigning eller tilknyttede hændelser med væskeoverload eller kongestiv hjerteinsufficiens. I studie 1 havde i alt 13,7 % af de patienter, der blev behandlet med Skyclarys, en stigning fra *baseline* i BNP og en BNP-værdi over ULN (100 pg/ml) sammenlignet med 3,8 % af de patienter, der fik placebo. Forekomsten af forhøjet BNP over 200 pg/ml var 3,9 % hos de patienter, der blev behandlet med Skyclarys. Det er uklart, hvorvidt forhøjelserne i BNP i studie 1 er relateret til Skyclarys eller til hjertesygdom i tilknytning til Friedreichs ataksi.

I et studie af et beslægtet præparat hos diabetes patienter med kronisk nyresygdom blev der observeret en øget forekomst af hændelser med hjertheinsufficiens som følge af væskeoverload hos patienter med kronisk nyresygdom i stadie IV. *Baseline* BNP > 200 pg/ml og tidligere hospitalsindlæggelse for kongestiv hjertheinsufficiens blev identificeret som risikofaktorer for hjertheinsufficiens blandt patienter med kronisk nyresygdom i stadie IV, men ikke hos patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3b.

Kardiomyopati og diabetes mellitus er almindeligt forekommende hos patienter med Friedreichs ataksi. BNP bør monitoreres før og periodisk under behandlingen. Patienterne skal gøres opmærksomme på tegnene og symptomerne på kongestiv hjertheinsufficiens med væskeoverload, såsom pludselig vægtstigning ($\geq 1,4$ kg på 1 dag eller $\geq 2,3$ kg på 1 uge), perifert ødem og åndenød. Hvis der opstår tegn og symptomer på væskeoverload, skal BNP (eller NT-proBNP) monitoreres og håndteres i henhold til de kliniske standardretningslinjer. Behandlingen med Skyclarys bør afbrydes under håndteringen af væskeoverload. Hvis væskeoverload ikke kan håndteres tilstrækkeligt, bør behandlingen med Skyclarys seponeres. Baseret på en klinisk vurdering anbefales det kraftigt at gennemføre en hyppigere monitorering af patienter, der for nylig har været indlagt på hospitalet med væskeoverload som følge af underliggende kardiomyopati, diabetisk kronisk nyresygdom i stadie IV eller andre ætiologier.

Fald i legemsvægt

Der er set en sammenhæng mellem behandling med Skyclarys og lette fald i legemsvægt. Patienterne skal opfordres til at monitorere deres vægt regelmæssigt. Patienten skal evalueres yderligere, hvis der forekommer et uforklarligt eller klinisk betydeligt fald i legemsvægt.

Overfølsomhedsreaktioner

Skyclarys er forbundet med en risiko for overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria og udslæt (se pkt. 4.8).

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie med 51 patienter, der blev behandlet med Skyclarys 150 mg/dag i 48 uger, var hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner meget almindelig ($\geq 1/10$). Alle hændelser var ikke-ålvorlige, og alle hændelser indberettet hos deltagere, der fik omaveloxolon, havde sværhedsgraden let. Gennemsnitstiden til debut for omaveloxolon-gruppen var 135 dage (minimum: 3 dage, maksimum: 360 dage, median: 95 dage). Der er også indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria og udslæt, efter markedsføring og i andre kliniske studier. Efter markedsføring er der indberettet ét alvorligt tilfælde af lægemiddeloverfølsomhed, mens alle hændelser indberettet i andre kliniske studier havde sværhedsgraden let til moderat. Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, skal der om nødvendigt iværksættes relevante foranstaltninger. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på overfølsomhed.

Skyclarys indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Omaveloxolon er et substrat for CYP3A4. Samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere eller CYP3A4-induktorer vil påvirke omaveloxolons farmakokinetik.

Andre lægemidlers virkning på omaveloxolons farmakokinetik

Stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere

I et klinisk studie øgede administration af Skyclarys samtidig med itraconazol, som er en stærk CYP3A4-hæmmer, arealet under kurven ($AUC_{0-\infty}$) og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) henholdsvis ca. 4 og 3 gange. I et klinisk studie med raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af verapamil (120 mg én gang dagligt) AUC og $C_{\max}$ henholdsvis ca. 1,24 og 1,28 gange. Verapamil er en kendt moderat CYP3A4-hæmmer og hæmmer af P-gp-transportøren.

Hvis samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, bør dosisreduktion af Skyclarys med monitorering overvejes (se pkt. 4.2 og 4.4). Nogle eksempler på stærke og moderate CYP3A4-hæmmere er clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, ciprofloxacin, ciclosporin, fluconazol og fluvoxamin.

Da grapefrugt og grapefrugtjuice er hæmmere af CYP3A4, bør patienterne advares om, at de skal undgå disse, mens de tager Skyclarys (se pkt. 4.4).

Stærke eller moderate CYP3A4-induktorer

I et klinisk studie reducerede administration af omaveloxolon samtidig med efavirenz, som er en moderat CYP3A4-induktor, arealet under kurven (AUC_{0-inf}) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) med henholdsvis ca. 49 % og 38 %. På grund af det potentielle virkningstab bør patienter, der behandles med Skyclarys, advares om, at de skal undgå at anvende stærke eller moderate CYP3A4-induktorer, mens de tager Skyclarys, og alternativer skal overvejes, hvis det er muligt. Nogle eksempler på stærke eller moderate CYP3A4-induktorer er carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, rifampicin, prikbladet perikon og efavirenz.

Omaveloxolons virkning på andre lægemidler

Følgende er blevet evalueret i kliniske studier med omaveloxolon 150 mg hos raske forsøgspersoner:

CYP3A4-substrater

AUC for midazolam, et CYP3A4-substrat, blev reduceret med ca. 45 %, når det blev administreret samtidig med omaveloxolon, hvilket tyder på, at omaveloxolon er en svag induktor af CYP3A4 og kan nedsætte eksponeringen for CYP3A4-substrater. Samtidig anvendelse med Skyclarys kan nedsætte virkningen af hormonale kontrceptiva. Patienter skal rådes til at undgå samtidig anvendelse med kombinerede hormonale kontrceptiva (f.eks. p-piller, p-plaster, p-ring), p-stav og p-piller, der kun indeholder progestin (se pkt. 4.6).

CYP2C8-substrater

AUC for repaglinid, et CYP2C8-substrat, blev reduceret med ca. 35 %, når det blev administreret samtidig med omaveloxolon, hvilket tyder på, at omaveloxolon er en svag induktor af CYP2C8 og kan nedsætte eksponeringen for CYP2C8-substrater.

BCRP-substrater

AUC for rosuvastatin, et BCRP- og OATP1B1-substrat, blev reduceret med ca. 30 %, når det blev administreret samtidig med omaveloxolon, hvilket tyder på, at omaveloxolon er en svag induktor af BCRP og kan nedsætte eksponeringen for BCRP-substrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af omaveloxolon til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Skyclarys bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrception. Patienterne skal anvende sikker kontrception før påbegyndelse af behandlingen med Skyclarys, under behandlingen og i 28 dage efter seponering af behandlingen.

Skyclarys kan nedsætte virkningen af hormonale kontrceptiva (se pkt. 4.5). Patienterne skal rådes til at undgå samtidig anvendelse med kombinerede hormonale kontrceptiva (f.eks. p-piller, p-plaster, p-ring). Kvinder, der bruger hormonale kontrceptiva, skal rådes til at anvende en alternativ kontrceptionsmetode (f.eks. ikke-hormonal spiral) eller yderligere ikke-hormonale kontrceptiva (f.eks. kondomer), mens de tager Skyclarys, og i 28 dage efter seponering af Skyclarys.

Amning

Der er ingen data om tilstedeværelse af omaveloxolon i human mælk. Omaveloxolon er til stede i mælken hos diegivende rotter og medførte behandlingsrelaterede virkninger hos afkommet (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Skyclarys bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen data om Skyclarys' virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier indikerede ikke forringelse af fertiliteten hos forældrene, hverken hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Omaveloxolon kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed efter administration af omaveloxolon (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger, der er observeret med Skyclarys, er forhøjet ALAT og hovedpine (begge 37,3 %), vægtreduktion (34,0 %), kvalme (33,3 %), forhøjet ASAT og træthed (begge 21,6 %), diarré (19,6 %), orofaryngeale smerter (17,6 %), opkastning (15,7 %), rygsmerter, muskelspasmer og influenza (alle 13,7 %) og nedsat appetit (11,8 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er observeret i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie med 51 patienter, der blev behandlet med Skyclarys 150 mg/dag i 48 uger (median eksponering 0,92 patientår), er anført i tabel 2 efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Inden for de enkelte hyppighedsgrupperinger er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er, med de alvorligste bivirkninger anført først. Udvalgte bivirkninger er yderligere beskrevet i følgende tabel 2.

Tabel 2 Bivirkninger

Systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighedskategori
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Meget almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed, herunder urticaria og udslæt ^a	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig
	Hypertriglyceridemi	Almindelig
	Forhøjet VLDL	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngeale smerter	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Øvre abdominalsmerter	Almindelig
	Abdominalsmerter	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet ALAT	Meget almindelig

Systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighedskategori
	Forhøjet ASAT	Meget almindelig
	Forhøjet GGT	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	Meget almindelig
	Muskelspasmer	Meget almindelig
Det reproduktive system og mammae	Dysmenorré	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig
Undersøgelser	Forhøjet BNP ^b	Almindelig
	Vægtreduktion ^c	Meget almindelig

^a Der er indberettet tilfælde efter markedsføring med hyppigheden ikke kendt.

^b Baseret på laboratorieevalueringer med værdier > 200 pg/ml.

^c Baseret på vejning på klinikken med vægttab under behandling $\geq 5\%$.

ALAT=alaninaminotransferase, ASAT=aspartataminotransferase, BNP=B-type natriuretisk peptid, GGT=gammaglutamyltransferase.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mave-tarm-kanalen

Blandt patienter, der blev behandlet med Skyclarys i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, forekom kvalme hos 33,3 % af patienterne, diarré hos 19,6 % af patienterne, opkastning hos 15,7 % af patienterne, øvre abdominalsmerter hos 9,8 % af patienterne og abdominalsmerter hos 7,8 % af patienterne. Alle hændelserne blev vurderet til at være lette eller moderate i sværhedsgrad, og 75,8 % af hændelserne forekom inden for de første 12 ugers behandling.

Forhøjede aminotransferaser

Blandt patienter, der blev behandlet med Skyclarys i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, indbefattede bivirkninger med forhøjede aminotransferaser: Forhøjet ALAT hos 37,3 % af patienterne, forhøjet ASAT hos 21,6 % af patienterne og forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT) hos 5,9 % af patienterne. Afbrydelse af behandlingen som følge af forhøjede aminotransferaser forekom hos 11,8 % af alle patienter, der blev behandlet med Skyclarys. Hos én patient (2 %) blev behandlingen seponeret som følge af forhøjede aminotransferaser i henhold til protokollen.

Hos patienter, der blev behandlet med Skyclarys, var forekomsten af forhøjet ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandling 29,4 %, og 15,7 % havde forhøjelser $\geq 5 \times \text{ULN}$. Forhøjelser på $\geq 3 \times \text{ULN}$ var generelt forbigående og reversible, og hos 80 % af disse patienter forekom de maksimale niveauer inden for de første 12 ugers behandling. Ingen af disse patienter havde ALAT- eller ASAT-niveauer $\geq 3 \times \text{ULN}$ ved tilbagetrækningsbesøget. Middelværdierne faldt generelt mod *baseline* ved fortsat behandling eller efter afbrydelse af behandlingen. Ingen af patienterne havde samtidig forhøjelse af totalbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$.

Forhøjelse af BNP

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie blev der observeret stigninger i laboratoriemålinger af BNP hos patienter, der blev behandlet med Skyclarys. BNP-middelværdierne var forhøjede ved uge 4 og forblev forhøjede til og med uge 48, med maksimale middelforhøjelser ved uge 24. BNP-middelværdierne forblev under ULN ($< 100 \text{ pg/ml}$). I alt 13,7 % af de patienter, der blev behandlet med Skyclarys, havde en stigning fra *baseline* i BNP og en BNP-værdi over ULN (100 pg/ml) sammenlignet med 3,8 % af de patienter, der fik placebo. 3,9 % af patienterne havde BNP-værdier, der oversteg 200 pg/ml , mens de var i behandling. Der var ingen seponeringer som følge af forhøjet BNP.

Unormale lipidværdier

Blandt patienter, der blev behandlet med Skyclarys i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, blev der indberettet hypertriglyceridæmi hos 3,9 % af patienterne, forhøjet meget-lavdensitetslipoprotein (VLDL) blev indberettet hos 3,9 % af patienterne, og hyperkolesterolemie blev indberettet hos 2,0 % af patienterne. Ved uge 48 i Skyclarys-behandlingsgruppen var middel-LDL steget med ca. 25 mg/dl og middel-HDL var faldet med ca. 5 mg/dl. Efter ophør af Skyclarys-behandlingen vendte middelniveauerne af LDL og HDL tilbage til *baseline*.

Vægtreduktion

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie blev der indberettet vægtreduktion hos 2,0 % af patienterne, der blev behandlet med Skyclarys, og 1,9 % af patienterne, der blev behandlet med placebo. Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger eller seponering som følge af nedsat appetit eller vægtreduktion i nogen af behandlingsgrupperne.

Reduktionen i legemsvægt blev observeret efter uge 24. Middelvægtreduktionen i forhold til *baseline* var 1,35 kg (SD 3,585 kg) i Skyclarys-gruppen, og middelvægtforøgelsen i forhold til *baseline* var 1,17 kg (SD 4,108 kg) i placebo-gruppen efter 48 ugers behandling. Blandt alle patienter med et BMI ved *baseline* < 25 kg/m² over begge behandlingsgrupper (Skyclarys, n=37; placebo, n=37) blev der observeret et vægttab på mindst 5 % fra *baseline* hos 32,4 % af patienterne, der blev behandlet med Skyclarys, *versus* 2,7 % af patienterne, der blev behandlet med placebo.

Pædiatrisk population

Baseret på evaluering af Skyclarys i randomiserede, placebokontrollerede studier stemte sikkerhedsprofilen for Skyclarys hos pædiatriske patienter i alderen 16 til under 18 år (n=24) overens med sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot mod Skyclarys. Patienter, der oplever overdosering, skal monitoreres tæt og have passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX25

Virkningsmekanisme

Den præcise mekanisme, hvorved omaveloxolon udøver sin terapeutiske virkning hos patienter med Friedreichs ataksi, kendes ikke. Det er vist, at omaveloxolon aktiverer reaktionsvejen for nuklear faktor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) *in vitro* og *in vivo* hos dyr og mennesker. Nrf2-reaktionsvejen er inddraget i det cellulære respons på oxidativ stress. Der er betydelig evidens for, at Nrf2-niveauer og -aktivitet undertrykkes i celler fra patienter med Friedreichs ataksi.

Farmakodynamisk virkning

Omaveloxolon binder sig til proteinet Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), som regulerer aktiviteten af Nrf2. Bindingen til Keap1 muliggør nuklear translokation af Nrf2 og transskription af dets målgener. Det er påvist, at omaveloxolon genopretter Nrf2-proteinniveauerne og øger Nrf2-aktiviteten i fibroblaster, der er isoleret fra patienter med Friedreichs ataksi. Det er også påvist, at omaveloxolon afhjælper mitokondriedysfunktion og genopretter redox-ligevægten i disse celler, såvel som i neuroner fra musemodeller af Friedreichs ataksi. Der er observeret evidens for farmakodynamisk aktivitet hos patienter, der blev behandlet med omaveloxolon, med dosisafhængige ændringer i produkterne fra Nrf2-målgener, serumferritin og GGT, over dosisintervallet 20 mg til 300 mg. Patienter, der fik omaveloxolon 160 mg, udviste generelt den største stigning fra *baseline* i disse serummarkører.

Omaveloxolons virkning på QT-intervallet

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrolleret, 3-vejs QTc-overkrydsningsstudie med raske forsøgspersoner forårsagede omaveloxolon og dets vigtigste metabolitter (M17 og M22) alene eller i kombination ikke en klinisk signifikant QTc-forlængelse, da den øvre grænse for det 2-sidede 90 % CI-estimat var under den regulatoriske bekymringstærskel på 10 msek. Omaveloxolons gennemsnitlige C_{max} på 319,4 ng/ml i studiet var 4,5 gange den forventede gennemsnitlige C_{max} ved *steady-state* (71,5 ng/ml) hos patienter med Friedreichs ataksi, og dækker det værst tænkelige kliniske eksponeringsscenarie med en stigning på 4,5 gange i C_{max} , hvis omaveloxolon administreres sammen med mad.

Klinisk virkning og sikkerhed

Skyclarys' virkning og sikkerhed som behandling mod Friedreichs ataksi er blevet evalueret i to dele af et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (studie 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) og i en igangværende åben forlængelse af studie 1.

Studie 1, del 2

Studie 1, del 2 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie til evaluering af Skyclarys' sikkerhed og virkning hos patienter med Friedreichs ataksi ved 48 ugers behandling. I alt 103 patienter, herunder 24 unge, blev randomiseret (1:1) til Skyclarys 150 mg/dag (N=51) eller placebo (N=52). Patienter blev ekskluderet fra studie 1, hvis de havde BNP-niveauer > 200 pg/ml før indtrædelse i studiet eller klinisk betydende venstresidig hjertesygdom og/eller klinisk betydende hjertesygdom i anamnesen, med undtagelse af let til moderat kardiomyopati i tilknytning til Friedreichs ataksi. Derudover blev patienter ekskluderet fra studie 1, hvis de havde klinisk betydende leversygdom (f.eks. fibrose, cirrose, hepatitis) i anamnesen eller klinisk relevante afvigelser i laboratorietest ved screening, herunder ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN, bilirubin > 1,2 gange ULN, alkalisk phosphatase > 2 gange ULN eller albumin < den nedre normalgrænse (LLN). Randomisering blev stratificeret efter hulfod (pes cavus)-status. Hulfod-populationen blev defineret som patienter med tab af lateral understøttelse, hvilket blev bestemt ved, at lys fra en lommelygte kunne ses under svangen hos en barfodet og vægtbærende patient. Det primære virkningsendepunkt var ændring i score på mFARS (*modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*) sammenlignet med placebo ved uge 48 for patienter uden hulfod (dvs. fuldt analysesæt [FAS], n=82). mFARS er et klinisk vurderingsredskab til vurdering af patientfunktion, som består af 4 domæner til evaluering af bulbær funktion, koordination i overekstremiteter, koordination i underekstremiteter og opretstående stabilitet. mFARS har en maksimal score på 99, og en lavere score på mFARS betyder mindre fysisk svækkelse. I FAS var 53,7 % mænd. Middelalderen var 23,9 år ved indtrædelse i studiet, og middelalderen ved debut af Friedreichs ataksi var 15,5 år. *Baseline*-scorer på mFARS og FA-ADL (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*) var henholdsvis 39,83 og 10,29 point. Middel-GAA1-repeatlængden var 714,8. Ved indtrædelsen i studiet var 92,7 % af patienterne oppegående, 37,8 % havde kardiomyopati i anamnesen, og 2,4 % havde diabetes mellitus i anamnesen.

Behandling med Skyclarys forbedrede mFARS-scorerne signifikant med en mindste kvadraters middelforskel på -2,41 (standardfejl 0,955) i forhold til placebo ($p=0,0138$) (tabel 3). Alle komponenter af mFARS-vurderingen, herunder evnen til at synke (bulbær), koordination i overekstremiteter, koordination i underekstremiteter og opretstående stabilitet, begunstigede Skyclarys i forhold til placebo.

Tabel 3 Studie 1, del 2: mFARS-resultater (FAS)

	Skyclarys (N=40)	Placebo (N=42)
I alt mFARS		
<i>Baseline</i>		
n	40	42
Gennemsnit (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Uge 48		
n	34	41
Gennemsnit (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 48		
LS-gennemsnit (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
LS-middelforskel (SE)	-2,41 (0,955)	-
p-værdi vs. placebo	0,0138	

Forkortelser: FAS=Fuldt analysesæt, LS=mindste kvadrater (*least squares*), mFARS=modificeret Friedreichs ataksi-vurderingsskala.

Bemærk: mFARS-scorer kan ligge i intervallet fra 0 til 99 point. Inden for hver mFARS-sektion er minimumsscoren 0. Maksimumsscoren for de enkelte sektioner er som følger: 11 point for bulbær funktion, 36 point for koordination i overekstremiteter, 16 point for koordination i underekstremiteter og 36 point for opretstående stabilitet.

I populationen bestående af alle randomiserede (N=103), som omfattede alle patienter uanset hulfodsstatus, forbedrede Skyclarys mFARS-scorerne i forhold til placebo med en mindste kvadraters middelforskel på -1,94 (standardfejl 0,894) (nominel $p=0,0331$).

I eksploratoriske delgruppeanalyser faldt pointestimer for ændringer i mFARS konsekvent ud til fordel for Skyclarys frem for placebo over alle delgrupper baseret på *baseline*-alder, oppegående-status og GAA1-repeatlængde (tabel 4).

Tabel 4 Studie 1, del 2: Ændring i mFARS ved uge 48 i delgrupper (FAS)

Delgruppe	Mindste kvadraters middelforskel ^a (95 % CI)	P-værdi
Alder		
< 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-repeatlængde ≥ 675		
Ja (n=39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nej (n=28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Oppegående-status		
Ikke-oppegående (n=6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Oppegående (n=76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Forkortelser: CI=konfidensinterval; FAS=Fuldt analysesæt, GAA1-repeatlængde=længde af trinukleotidgentagelser i GAA1-allegen bestående af 1 guanin og 2 adeniner, mFARS=modificeret Friedreichs ataksi-vurderingsskala.

^a Mindste kvadraters middelforskel er Skyclarys - placebo.

Selvom studie 1 ikke havde styrke til at påvise en forskel i de vigtigste sekundære endepunkter, var der en numerisk forbedring i forhold til placebo af scorer i PGIC (*Patient Global Impression of Change*) og CGIC (*Clinical Global Impression of Change*) ved uge 48 hos patienter, der blev behandlet med Skyclarys, i den primære analysepopulation (mindste kvadraters [LS] middelforskel i PGIC = -0,43, LS-middelforskel i CGIC = -0,13). Derudover medførte behandling af patienter med Skyclarys numerisk forbedrede FA-ADL-scorer i forhold til placebo med en LS-middelforskel på -1,30 point (standardfejl=0,629).

I en *post hoc*-, tendens-matchet analyse af åben langtidsbehandling med Skyclarys havde patienter, der blev behandlet med Skyclarys, lavere mFARS-scorer efter 3 år sammenlignet med en matchet naturlig historisk gruppe. Denne eksploratoriske analyse skal tolkes med forsigtighed på grund af begrænsningerne for data, der er indsamlet uden for et kontrolleret studie, som kan være forstyrrende.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Skyclarys i den pædiatriske population i alderen 2 år til under 16 år ved behandling af Friedreichs ataksi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Omaveloxolon blev absorberet efter oral administration hos raske fastende forsøgspersoner med maksimale plasmakoncentrationer, der typisk blev observeret 7 til 14 timer efter dosering. Absorptionen af omaveloxolon var 2,3 gange hurtigere hos patienter med Friedreichs ataksi end hos raske fastende forsøgspersoner.

Samtidig administration af et fedtrigt måltid medførte en lille stigning (1,15 gange) i arealet under plasmakoncentration vs. tid-kurven fra tid 0 ekstrapoleret til uendelighed ($AUC_{0-\infty}$), men forårsagede en stigning i $C_{\max}$ på 4,5 gange sammenlignet med fastende forhold. Det anbefales, at Skyclarys tages uden mad.

Omaveloxolons $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ var de samme, når kapselindholdet blev drysset på æblemos, og ved administration som intakte kapsler. Mediantiden til opnåelse af $C_{\max}$ ($t_{\max}$) for omaveloxolon blev forkortet fra ca. 10 timer til 6 timer, når det blev drysset på æblemos (se pkt. 4.2).

Omaveloxolons absolutte eller relative biotilgængelighed er ikke blevet bestemt.

Linearitet/non-linearitet

Den samlede plasmaeksposering for omaveloxolon (AUC) steg på en dosisafhængig og dosisproportional måde, men $C_{\max}$ steg på en mindre end dosisproportional måde hos raske fastende forsøgspersoner.

Fordeling

Omaveloxolon bindes 97 % til protein i humant plasma. Omaveloxolon udviser lav til moderat membranpermeabilitet. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 7361 l (105 l/kg).

Biotransformation

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C]-omaveloxolon til raske mandlige forsøgspersoner viste omaveloxolon sig at blive udskilt ved metabolisering via CYP3A4 til en serie på 30 metabolitter, hvoraf 7 metabolitter blev kvantificeret og identificeret. Metabolitterne M22 og M17 var hovedplasmametabolitter, der udgjorde henholdsvis 18,6 % og 10,9 % af den samlede plasmaradioaktivitet. De øvrige metabolitter var af mindre betydning og udgjorde hver mindre end 10 % af den samlede plasmaradioaktivitetseksposering. Ingen af metabolitterne har betydningsfuld farmakologisk aktivitet.

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis radioaktivt mærket omaveloxolon til raske mandlige forsøgspersoner blev ca. 92,5 % af den doserede radioaktivitet genfundet i løbet af en

indsamlingsperiode på 528 timer: 92,4 % via fæces og 0,1 % via urinen. Hovedparten (90,7 %) af den administrerede dosis blev genfundet i fæces inden for 96 timer efter administration.

Den gennemsnitlige tilsyneladende plasmaclearance af omaveloxolon er 109 l/t, og den gennemsnitlige tilsyneladende plasmahalveringstid er 58 timer (32-94 timer).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Virkningen af alder, køn og legemsvægt på omaveloxolons farmakokinetik

Populationsfarmakokinetiske analyser tyder på, at hverken alder (16-71 år), køn eller legemsvægt har nogen klinisk betydningsfuld virkning på omaveloxolons farmakokinetik, og at der ikke er behov for dosisjustering baseret på disse faktorer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Populationsfarmakokinetisk analyse har bekræftet, at estimerede værdier for glomerulær filtrationshastighed ≥ 63 ml/min/1,73 m² ikke havde en signifikant virkning på omaveloxolons farmakokinetik. Virkningen af moderat eller svært nedsat nyrefunktion på omaveloxolons farmakokinetik kendes ikke.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner med moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B og C) var omaveloxolons clearance nedsat, hvilket medførte højere plasmaeksponering for omaveloxolon. Forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion viste op til 65 % stigning i AUC og 83 % stigning i $C_{\max}$ sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion var AUC for omaveloxolon 117 % forhøjet sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Dataene fra forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion er dog begrænsede. Hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) var der ingen ændring i AUC og kun en 29 % stigning i $C_{\max}$. Den anbefalede dosis til patienter med nedsat leverfunktion er beskrevet i pkt. 4.2.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Baseret på et panel af *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetstests anses omaveloxolon for at have et lavt genotoksisk potentiale. Omaveloxolon var ikke karcinogent i et 6-måneders karcinogenicitetsstudie med rasH2-mus hos hanner og hunner op til doser svarende til henholdsvis ca. 14,6 og 54,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MHRD) og den systemiske eksponering (AUC) hos patienter med Friedreichs ataksi.

Non-kliniske data har vist toksiciteter, der var relateret til omaveloxolon. Hos rotter blev der observeret irreversibel nyreskade (multifokal renal tubulær degeneration/regeneration ledsaget af proteinuri) ved klinisk relevante dosisniveauer hos rotter efter 28 dages daglig oral eksponering op til 6 måneder. Der blev desuden observeret reversibel hyperplasi i mave-tarm-kanalen (formave, øsofagus, larynx) hos rotter og aber allerede efter 28 dages dosering op til 6 eller 9 måneder hos henholdsvis rotter og aber. Hos én hanrotte fra højdosisgruppen ved 6 måneders dosering var pladeepitelhyperplasi forbundet med et pladecellekarcinom, der involverede ikke-kirtel- og kirtelmaven.

Fertilitet og tidlig embryoudvikling

Omaveloxolon administreret i orale doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag til hanrotter i 28 dage før parring og i hele parringstiden, og til hunrotter fra 14 dage før parring, i hele parringstiden og indtil 7. gestationsdag ændrede ikke fertiliteten hos hanner eller hunner. Der forekom dog embryotab før og

efter implantation, resorption og et fald i antal levedygtige embryoer ved den dosis, der svarede til ca. 6 gange den maksimale humane anbefalede dosis (MHRD) baseret på systemisk eksponering. Der forekom ingen virkninger på tab før og efter implantation ved ca. 2 gange MHRD baseret på systemisk eksponering.

Embryoføtal udvikling

I et studie af embryoføtal toksicitet hos rotter blev der ikke påvist maternal toksicitet eller embryoføtale abnormiteter hos rotter ved en oral dosis svarende til ca. 6 gange MHRD baseret på systemisk eksponering. Ved doser, hvor der blev opnået eksponeringsniveauer på 19 gange MHRD, blev der dog observeret tab efter implantation, resorption samt fald i antal levedygtige fostre, kuldstørrelse og føtal legemsvægt hos rotter. Embryoføtal vurdering hos kaniner viste maternal toksicitet, der var forbundet med for tidlig fødsel og afbrydelse af drægtigheden såvel som lav fostervægt, ved et dosisniveau svarende til eksponeringer, der var lavere (0,7 gange) end ved MHRD. I samme studie blev der imidlertid ikke observeret fortermisdannelser ved ca. 1,4 gange MHRD baseret på systemisk eksponering.

Præ- og postnatal udvikling

I en præ- og postnatal evaluering hos rotter var administration af omaveloxolon i organogeneseperioden til og med laktation ved doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag forbundet med et forhøjet procentvist antal kuld med dødfødte unger, nedsat overlevelse af førstegenerationsunger og nedsat middellegemsvægt hos ungerne. Der blev observeret nedsat reproduktionsfunktion (nedsat middelantal corpora lutea og implantationssteder) hos F1-hunner og forsinket kønsmodning hos F1-hanner ved et dosisniveau på ca. 6 gange MHRD baseret på systemisk eksponering. Der blev ikke observeret bivirkninger ved en dosis på ca. 2 gange MHRD baseret på systemisk eksponering. Der blev observeret dosisafhængige stigninger i plasmakoncentrationer af omaveloxolon hos unger som følge af udskillelse af omaveloxolon i mælk. Virkningerne var direkte forbundet med eksponering for omaveloxolon.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellose
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Kapselskal

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)
Jernoxid gul (E172)

Trykfarve

Shellac (E904)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylenbeholdere med børnesikret, folieinduktionsforseglet polypropylenlukning.

Pakningsstørrelse på 90 kapsler.

Pakningsstørrelse på 270 (3 pakninger med 90) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. februar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED
United Drug House
Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
D24 XKE5
Irland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL ENKELTPRÆSENTATION****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg hårde kapsler
omaveloxolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg omaveloxolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1786/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Skyclarys 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL PAKNING MED 3 BEHOLDERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg hårde kapsler
omaveloxolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg omaveloxolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

270 (3 pakninger med 90) hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1786/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Skyclarys 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDER TIL ALLE PRÆSENTATIONER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg hårde kapsler
omaveloxolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg omaveloxolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Skyclarys 50 mg hårde kapsler omaveloxolon

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skyclarys
3. Sådan skal du tage Skyclarys
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Skyclarys indeholder det aktive stof omaveloxolon, som aktiverer et bestemt protein, Nrf2, i kroppen.

Anvendelse

Skyclarys bruges til at behandle voksne og unge på mindst 16 år, som har Friedreichs ataksi, som er en neurodegenerativ lidelse i bevægeapparatet. Friedreichs ataksi er en sjælden nedarvet sygdom, som forårsager fremadskridende skade på nervesystemet og problemer med bevægeapparatet.

Sådan virker Skyclarys

Proteinet, der kaldes Nrf2, i din krop har en nøglerolle i håndteringen af oxidativ stress (en tilstand, der kan beskadige kroppens celler) og spiller en beskyttende rolle mod neurodegenerative sygdomme. Hos patienter med Friedreichs ataksi er aktiviteten af Nrf2 nedsat. Skyclarys aktiverer Nrf2, så det kan håndtere oxidativ stress.

I kliniske studier scorede patienter, der blev behandlet med Skyclarys, bedre i tests af neurologisk funktion end patienter, der blev behandlet med et inaktivt stof.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skyclarys

Tag ikke Skyclarys, hvis du er allergisk over for omaveloxolon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Skyclarys (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Skyclarys:

- Hvis du har problemer med leveren, vil din læge måske vælge at ændre dosen eller undlade at påbegynde behandlingen med Skyclarys.
- Fortæl din læge om alle de lægemidler, du tager, før du begynder at tage Skyclarys.

Din læge vil undersøge, hvor godt din lever fungerer, og måle dit kolesterolniveau, før du begynder at tage Skyclarys. Din læge vil også måle dit niveau af BNP (B-type natriuretisk peptid, en blodprøve for hjerteproblemer), før du begynder at tage Skyclarys.

Tal med lægen, mens du tager Skyclarys

Kontakt straks din læge, hvis du pludselig får vægtstigning, hævede ben, ankler eller fødder eller åndenød, hvilket kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer, mens du tager Skyclarys. Din læge vil tage stilling til behandlingen, og om du skal fortsætte med Skyclarys.

Kontakt din læge, hvis du får overfølsomhedsreaktioner (en allergisk eller allergilignende reaktion, som kan omfatte kløende udslæt og hududslæt).

Din læge vil kontrollere blodprøver, mens du tager Skyclarys. Dette vil omfatte leverblodprøver til måling af, hvordan din lever fungerer, mens du tager Skyclarys. Din læge vil afgøre, om du skal holde op med at tage Skyclarys, hvis du får leverproblemer. Din læge vil også tage blodprøver til kontrol af kolesterol og BNP, efter at du er begyndt at tage Skyclarys.

Fortæl det til din læge, hvis du taber dig, mens du tager Skyclarys.

Børn og unge

Skyclarys må ikke gives til børn og unge under 16 år, fordi det endnu ikke er blevet undersøgt hos denne gruppe patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Skyclarys

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skal du gøre, fordi nogle lægemidler kan påvirke måden, Skyclarys virker på. Skyclarys kan også påvirke måden, andre lægemidler virker på.

Nogle lægemidler kan øge risikoen for at få bivirkninger af Skyclarys ved at øge mængden af Skyclarys i blodet. Nogle af disse lægemidler omfatter:

- itraconazol, fluconazol eller ketoconazol (lægemidler mod svamp, der bruges til at behandle en række svampeinfektioner)
- ciclosporin (et lægemiddel, der bruges efter organtransplantation)
- ciprofloxacin eller clarithromycin (antibiotika, der bruges mod bakterieinfektioner)
- fluvoxamin (et lægemiddel mod depression, som kaldes en selektiv serotoninoptagelseshæmmer [SSRI])

Hvis din læge ordinerer et af disse lægemidler, bliver din Skyclarys-dosis måske sat ned for at forebygge bivirkninger, når begge lægemidler tages samtidigt.

Nogle lægemidler kan nedsætte virkningen af Skyclarys ved at mindske mængden af Skyclarys i blodet. Nogle af disse lægemidler omfatter:

- Prikbladet perikon (et naturlægemiddel, der bruges mod lette depressioner)
- rifampicin (bruges til behandling af tuberkulose)
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon (bruges til behandling af epilepsi)
- efavirenz (lægemiddel mod hiv)

Skyclarys kan nedsætte virkningen af visse andre lægemidler ved at mindske mængden af disse lægemidler i blodet. Nogle af disse lægemidler omfatter:

- midazolam (bruges som beroligende middel og til at behandle stærk uro)
- repaglinid (et lægemiddel til at kontrollere type II-diabetes)

- rosuvastatin (et statin-lægemiddel, der bruges til at reducere skadeligt fedt i blodet)
- hormonel prævention (en præventionstype, der bruger hormoner til at forebygge graviditet, såsom p-piller, p-plaster eller p-ring)

Tal med din læge, hvis du tager nogen form for lægemidler, især dem, der er nævnt ovenfor, da de kan påvirke måden Skyclarys eller andre lægemidler virker på.

Brug af Skyclarys sammen med mad og drikke

Undgå at spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager Skyclarys.

Graviditet

Du må ikke tage Skyclarys, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du bliver behandlet med Skyclarys.

Prævention

Brug af Skyclarys kan nedsætte virkningen af hormonel prævention. Du skal bruge en anden præventionsmetode, såsom spiral uden hormon, eller barriereprævention, såsom kondomer. Der skal bruges en sikker præventionsmetode under behandlingen med Skyclarys og i 28 dage efter, at behandlingen med Skyclarys er stoppet. Tal med din læge om, hvilken prævention der er den bedste for dig.

Amning

Du må ikke amme dit barn, mens du bliver behandlet med Skyclarys. Det vides ikke, om dette lægemiddel passerer over i brystmælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan føle sig trætte efter at have taget dette lægemiddel. Hvis du føler dig træt efter at have taget Skyclarys, skal du undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Skyclarys indeholder en ubetydelig mængde natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Skyclarys

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er 150 mg (3 kapsler) én gang dagligt.

Sådan skal du tage Skyclarys

- Tag kapslerne på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af mad.
- Tag kapslerne på omtrent samme tidspunkt i løbet af dagen.
- Slug kapslerne hele med et glas vand.
- Hvis du ikke er i stand til at sluge kapslerne hele, kan du åbne dem og drysse hele indholdet på 2 spiseskefulde æblemos. Du skal spise hele blandingen af æblemos og lægemiddel, så snart du har lavet den. Blandingen af æblemos og lægemiddel må ikke gemmes til senere brug.

Hvis du har problemer med leveren, vil din læge måske vælge at ændre dosen eller undlade at påbegynde behandling med Skyclarys.

Nogle lægemidler kan give bivirkninger, når de tages samtidig med Skyclarys. Hvis din læge ordinerer et af disse lægemidler, mens du tager Skyclarys, vil lægen måske sætte din Skyclarys-dosis ned for at forebygge bivirkninger, når begge lægemidler tages samtidigt.

Hvis du kaster op efter at have taget din sædvanlige dosis, må du **ikke** tage flere kapsler som erstatning. Tag kapslerne som sædvanligt dagen efter.

Hvis du har taget for meget Skylarys

Hvis du har taget mere Skylarys, end din læge har ordineret, skal du straks kontakte lægen. Tag denne indlægsseddel med til lægen.

Hvis du har glemt at tage Skylarys

Hvis du glemmer at tage en dosis Skylarys, skal du tage den næste dosis som sædvanligt dagen efter. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Skylarys

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, at du skal. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne ved Skylarys kan være eller kan blive alvorlige

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- fordøjelsesproblemer. Du kan få følgende symptomer
 - kvalme
 - diarré
 - opkastning
 - mavesmerter
 - vægttab

Tal med lægen, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

Ud fra dine blodprøver vil din læge måske fortælle dig, at du har:

- forhøjede leverenzymen i blodet (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- forhøjet BNP (en markør for hjerteproblemer) (almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- ændringer af kolesterol og triglycerider i dit blod (almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Din læge vil tage stilling til behandlingen, og om du skal fortsætte med at tage Skylarys.

Andre mulige bivirkninger ved Skylarys

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- træthed
- ondt i halsen
- rygsmerter
- muskelspasmer
- influenza
- nedsat appetit
- overfølsomhed (en allergisk eller allergilignende reaktion, som kan omfatte kløende udslæt og hududslæt)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion
- menstruationssmerter hos kvinder

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hvis kapslen åbnes og blandes med æblemos, skal du spise hele blandingen af æblemos/lægemiddel, så snart du har lavet den. Se punkt 3, Sådan skal du tage Skyclarys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at emballagen er beskadiget eller viser tegn på forsøg på åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Skyclarys indeholder

- Aktivt stof: omaveloxolon.
- Hver hård kapsel indeholder 50 mg omaveloxolon.
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselfyld: pregelatineret majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, silica, kolloid vandfri
Kapselskal: hypromellose, titandioxid (E171), Brilliant Blue FCF (E133), jernoxid gul (E172)
Trykfarve: shellac (E904), titandioxid (E171)

Udseende og pakningsstørrelser

Skyclarys 50 mg hårde kapsler består af et ugenomsigtigt grønt legeme med "RTA 408" påtrykt med hvid farve og en blå hætte med "50" påtrykt med hvid farve.

Skyclarys 50 mg fås i en pakning, der indeholder 90 hårde kapsler, og i en pakning med 3 beholdere, der hver indeholder 90 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller(e)

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED

United Drug House
Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
D24 XKE5
Irland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.