

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skyclarys 50 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg omaveloksolonia (omaveloxolone).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Läpikuultamaton kova kapseli, jonka vaaleanvihreään runko-osaan on painettu valkoisella musteella ”RTA 408” ja siniseen kansiosaan valkoisella musteella ”50”. Kapselien (koko 0) pituus on $21,7 \pm 0,3$ mm, ja kansiosan ulkoläpimitta on $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Skyclarys on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 16 vuoden ikäisten nuorten Friedreichin ataksian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Omaveloksolonihoitoon saa aloittaa ja sitä valvoa lääkäri, joka on perehtynyt Friedreichin ataksian hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos on 150 mg omaveloksolonia (kolme 50 mg:n kovaa kapselia) kerran päivässä.

Oksennettua lääkettä ei pidä korvata ylimääräisellä annoksella.

Jos annos unohtuu, seuraava annos otetaan tavalliseen tapaan seuraavana päivänä. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Annosmuutokset samanaikaisessa hoidossa muiden lääkevalmisteiden kanssa

Omaveloksolonin suositellut annokset samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjien ja indusoidijien kanssa on annettu taulukossa 1 (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 1: Suositellut omaveloksoloniannoksen muutokset samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n estäjien kanssa

Samanaikaisesti käytettävän lääkeaineen luokka	Annossuositus
Voimakkaat CYP3A4:n estäjät	Samanaikaista käyttöä on suositeltavaa välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää: • Pienennä Skylarys-annos 50 mg:aan kerran päivässä ja seuraa potilasta huolellisesti hättäväsikutusten varalta. • Jos hättäväsikutuksia ilmaantuu, samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa on lopetettava.
Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät	Samanaikaista käyttöä on suositeltavaa välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää: • Pienennä Skylarys-annos 100 mg:aan kerran päivässä ja seuraa potilasta huolellisesti hättäväsikutusten varalta. • Jos hättäväsikutuksia ilmaantuu, pienennä Skylarys-annos edelleen 50 mg:aan kerran päivässä.

Läkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A).

Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), annos on pienennettävä 100 mg:aan kerran päivässä ja potilasta on seurattava huolellisesti hättäväsikutusten varalta. Jos hättäväsikutuksia ilmaantuu, on harkittava annoksen pienentämistä 50 mg:aan kerran päivässä.

Lääkevalmisteen käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C) on vältettävä (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikean ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta omaveloksolonin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Skylarys-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Omaveloksoloni on otettava tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ruokailua tai vähintään 2 tuntia ruokailun jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Skylarys-kapselit on nieltävä kokonaisina.

Jos potilas ei pysty nielemään kapsleita kokonaisina, Skylarys-kapselit voidaan avata ja niiden koko sisältö sirotella 2 ruokalusikalliseen omenasosetta. Potilaan on tällöin nautittava koko lääkeaineen ja

ruoan sekoitus heti tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ruokailua tai vähintään 2 tuntia ruokailun jälkeen. Sekoitusta ei pidä säilyttää myöhempää käyttöä varten (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aminotransferaasiarvojen nousu

Kliinisissä tutkimuksissa Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla omaveloksolonihoitoon on liittynyt alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) nousua (ks. kohta 4.8). Hoidon aikaista aminotransferaasiarvojen nousua $\geq 3 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi raportoitiin 29,4 %:lla potilaista. Korkeimmat arvot esiintyivät pääosalla potilaista ensimmäisten 12 hoitoviikon kuluessa. Alkuvaiheen nousun jälkeen arvot normalisoituivat asteittain.

ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvot on mitattava ennen omaveloksolonihoitoa aloittamista, ja arvoja on seurattava kuukausittain ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana sekä säännöllisesti kliinisen tarpeen mukaan sen jälkeen. Jos ALAT- tai ASAT-arvo nousee $> 5 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi, omaveloksolonihoito on lopetettava välittömästi ja maksan toimintakokeet on toistettava mahdollisimman pian. Jos laboratorioarvojen poikkeavuudet tasaantuvat tai korjaantuvat, omaveloksolonihoito voidaan aloittaa uudelleen. Jos ALAT- tai ASAT-arvo nousee $> 3 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi ja bilirubiini $> 2 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi, omaveloksolonihoito on lopetettava välittömästi ja maksan toimintakokeet on toistettava. Kokeita on tämän jälkeen jatkettava tarpeen mukaan. Kun laboratorioarvojen poikkeavuudet tasaantuvat tai korjaantuvat, Skylarys-hoito voidaan aloittaa uudelleen potilaan maksan toimintaa asianmukaisin väliajoin seuraten.

Lääkeyhteisvaikutukset

Omaveloksoloni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa lisätä systeemistä omaveloksoloni-altistusta merkittävästi (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa ei voida välttää, on harkittava omaveloksoloniannoksen pienentämistä ja potilaan seurantaa (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n indusoiden kanssa saattaa vähentää systeemistä omaveloksoloni-altistusta merkittävästi (ks. kohta 4.5), jolloin omaveloksolonin teho saattaa heikentyä. Omaveloksolonihoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään samanaikaista CYP3A4:n indusoiden käyttöä omaveloksolonin ottamisen aikana. Vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden käyttöä on harkittava, mikäli se on mahdollista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Lipidiarvojen poikkeavuudet

Omaveloksolonihoitoon on liittynyt LDL-kolesterolipitoisuuden nousua ja HDL-kolesterolipitoisuuden laskua. Lipidiarvot on mitattava ennen omaveloksolonihoitoa aloittamista, ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Lipidiarvojen poikkeavuuksia on hoidettava tavanomaisten hoitosuosituksen mukaisesti.

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP) -arvon nousu

Omaveloksolonihoitoon on liittynyt BNP-arvon nousua, mutta ilman samanaikaista verenpaineen nousua tai siihen liittyviä nesteylikuormitustapahtumia tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tapahtumia. Tutkimuksessa 1 BNP-arvo nousi lähtötilanteen jälkeen viitealueen ylärajaa (100 pg/ml) korkeammaksi 13,7 %:lla Skylarys-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 3,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. BNP-arvo nousi korkeammaksi kuin 200 pg/ml 3,9 %:lla Skylarys-hoitoa

saaneista potilaista. On epäselvää, liittyikö tutkimuksessa 1 havaittu BNP-arvon nousu Skyclarys-hoitoon vai Friedreichin ataksiaan liittyvään sydänsairauteen.

Sukulaisyhdistettä koskevassa, kroonista munuaistautia sairastavilla diabeettisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin nesteylikuormituksen aiheuttamien sydämen vajaatoimintatapahtumien yliesiintyvyyttä potilailla, joilla oli vaiheen IV krooninen munuaistauti. Lähtötilanteen BNP-arvo > 200 pg/ml ja aikaisempi sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi tunnistettiin sydämen vajaatoiminnan riskitekijöiksi vaiheen IV kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, mutta ei vaiheen 3b kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla.

Kardiomyopatia ja diabetes ovat yleisiä Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla. BNP-arvo on mitattava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Potilaita on neuvottava kiinnittämään huomiota nesteylikuormitukseen liittyvän kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeihin ja oireisiin, kuten äkilliseen painonnousuun ($\geq 1,4$ kg yhdessä vuorokaudessa tai $\geq 2,3$ kg yhdessä viikossa), perifeeriseen turvotukseen ja hengenahdistukseen. Jos nesteylikuormituksen merkkejä ja oireita ilmaantuu, BNP-arvoa (tai NT-proBNP-arvoa) on seurattava ja potilasta on hoidettava tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti. Skyclarys-hoito on keskeytettävä nesteylikuormituksen hoidon ajaksi. Jos nesteylikuormitusta ei saada asianmukaisesti hoidettua, Skyclarys-hoito on lopetettava. Kliinisen harkinnan mukainen tavallista tiheämpi seuranta on erittäin suositeltavaa potilaille, jotka ovat äskettäin olleet sairaalahoidossa taustalla olevasta kardiomyopatiasta, diabeettisesta vaiheen IV kroonisesta munuaistaudista tai muusta syystä johtuvan nesteylikuormituksen vuoksi.

Painonlasku

Skyclarys-hoitoon on liittynyt lievää painonlaskua. Potilaita on neuvottava seuraamaan painoaan säännöllisesti. Jos selittämätöntä tai kliinisesti merkittävää painonlaskua esiintyy, potilas on tutkittava tarkemmin.

Yliherkkyysoireet

Skyclarys-valmisteeseen liittyy yliherkkyysoireiden, mukaan lukien nokkosihottuman ja ihottuman, riski (ks. kohta 4.8).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 51 potilaalle annettiin Skyclarys-hoitoa annoksella 150 mg/vrk 48 viikon ajan, yliherkkyyteen liittyvien tapahtumien esiintymistiheys oli hyvin yleinen ($\geq 1/10$). Tapahtumat eivät olleet vakavia, ja kaikki omaveloksolonia saaneilla tutkitavilla raportoidut tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Omaveloksoloniryhmässä tapahtumien ilmaantumiseen kulunut aika oli keskimäärin 135 vuorokautta (minimi: 3 vuorokautta, maksimi: 360 vuorokautta, mediaani: 95 vuorokautta). Yliherkkyysoireita, mukaan lukien nokkosihottumaa ja ihottumaa, on raportoitu myös myyntiintulon jälkeisessä seurannassa sekä muissa kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiintulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksi vakava lääkeyliherkkyysoire, kaikki muissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Jos yliherkkyysoire ilmaantuu, on ryhdyttävä tarvittaessa asianmukaisiin toimiin. Potilaille on kerrottava yliherkkyyden oireista ja löydöksistä.

Skyclarys sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omaveloksoloni on CYP3A4:n substraatti. Samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien tai CYP3A4:n indusoiden kanssa vaikuttaa omaveloksolonin farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus omaveloksolonin farmakokinetiikkaan

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

Kliinisessä tutkimuksessa Skylarys-valmisteen samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4:n estäjän itrakonatsolin kanssa suurensi altistusta (AUC_{0-inf}) noin 4-kertaisesti ja huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) noin 3-kertaisesti. Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa verapamiilin (120 mg kerran päivässä) samanaikainen anto suurensi AUC-arvoa 1,24-kertaisesti ja C_{max} -arvoa 1,28-kertaisesti. Verapamiilin tiedetään olevan kohtalainen CYP3A4:n estäjä ja P-gp-kuljettajaproteiinin estäjä. Jos samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa ei voida välttää, on harkittava Skylarys-annoksen pienentämistä ja potilaan seurantaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Voimakkaita ja kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä ovat esimerkiksi klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, siprofloksasiini, siklosporiini, flukonatsoli ja fluvoksamiini.

Koska greippi ja greippimehu ovat CYP3A4:n estäjiä, potilaita on kehoitettava välttämään niiden nauttimista Skylarys-hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n indusoiijat

Kliinisessä tutkimuksessa omaveloksolonin samanaikainen anto kohtalaisen CYP3A4:n indusioijan efavirensin kanssa pienensi kokonaisaltistusta (AUC_{0-inf}) noin 49 % ja huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) noin 38 %. Mahdollisen tehon heikentymisen vuoksi Skylarys-hoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n indusioijien käyttöä Skylarys-hoidon aikana, ja vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden käyttöä on harkittava, mikäli se on mahdollista. Voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n indusioijia ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni, rifampisiini, mäkikuisma ja efavirensi.

Omaveloksolonin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Seuraavia lääkeaineita arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkittaville annettiin omaveloksolonia 150 mg:n annoksella:

CYP3A4:n substraatit

CYP3A4:n substraatin midatsolaamin AUC-arvo pieneni noin 45 % samanaikaisessa annossa omaveloksolonin kanssa, mikä osoitti omaveloksolonin olevan heikko CYP3A4:n indusioija, joka voi vähentää altistusta CYP3A4:n substraateille. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä samanaikaisessa käytössä Skylarys-valmisteen kanssa. Potilaita on kehoitettava välttämään samanaikaista käyttöä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (esim. ehkäisytabletit, ehkäisykapselit, ehkäisyrenkaat), ehkäisykapselien ja pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien kanssa (ks. kohta 4.6).

CYP2C8:n substraatit

CYP2C8:n substraatin repaglinidin AUC-arvo pieneni noin 35 % samanaikaisessa annossa omaveloksolonin kanssa, mikä osoitti omaveloksolonin olevan heikko CYP2C8:n indusioija ja voivan vähentää altistusta CYP2C8:n substraateille.

BCRP:n substraatit

BCRP:n ja OATP1B1:n substraatin rosuvastatiinin AUC-arvo pieneni noin 30 % samanaikaisessa annossa omaveloksolonin kanssa, mikä osoitti omaveloksolonin olevan heikko BCRP:n indusioija ja voivan vähentää altistusta BCRP:n substraateille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Omaveloksolonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Skyclarys-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä ennen Skyclarys-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Skyclarys saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Potilaita on kehoitettava välttämään samanaikaista käyttöä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (esim. ehkäisytabletit, ehkäisylaastarit, ehkäisyrenkaat) kanssa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on neuvottava käyttämään vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmiä (esim. ei-hormonaalista kierukkaa) tai ylimääräistä ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) samanaikaisen käytön aikana ja 28 päivän ajan Skyclarys-hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Omaveloksolonin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole olemassa tietoja. Omaveloksoloni erittyi imettävien rottien maitoon ja aiheutti hoitoon liittyviä vaikutuksia poikasille (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Skyclarys-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Skyclarys-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Tiedot koe-eläimistä eivät viitanneet hoitoa saaneiden urosten tai naaraiden hedelmällisyyden heikentymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Omaveloksolonilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Omaveloksolonin ottamisen jälkeen saattaa esiintyä väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Skyclarys-valmisteen käytössä havaitut haittavaikutukset ovat ALAT-arvon nousu (37,3 %), päänsärky (37,3 %), painonlasku (34,0 %), pahoinvointi (33,3 %), ASAT-arvon nousu (21,6 %), väsymys (21,6 %), ripuli (19,6 %), suunielun kipu (17,6 %), oksentelu (15,7 %), selkäkipu (13,7 %), lihaskouristukset (13,7 %), influenssa (13,7 %) ja ruokahalun heikentyminen (11,8 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset, joita havaittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 51 potilasta sai Skyclarys-valmistetta 150 mg päivässä 48 viikon ajan (mediaanialtistus 0,92 potilasvuotta). Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyyssuokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Valituista haittavaikutuksista on annettu tarkempi kuvaus taulukon 2 jälkeen.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelutermi	Esiintyvyyssuokka
Infektiot	Influenssa	Hyvin yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja ihottuma ^a	Hyvin yleinen

Elinjärjestelmäluokka	Suosittelutermi	Esiintyvyyden luokka
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen	Hyvin yleinen
	Hypertriglyseridemia	Yleinen
	VLDL-kolesterolipitoisuuden nousu	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Ylävatsakipu	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
Maksa ja sappi	ALAT-arvon nousu	Hyvin yleinen
	ASAT-arvon nousu	Hyvin yleinen
	GGT-arvon nousu	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Hyvin yleinen
	Lihaskouristukset	Hyvin yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Hyvin yleinen
Tutkimukset	BNP-arvon nousu ^b	Yleinen
	Painonlasku ^c	Hyvin yleinen

^a Tapauksia on raportoitu myyntiintulon jälkeisessä haittaseurannassa ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

^b Perustuu laboratoriotutkimuksiin, joissa arvo oli > 200 pg/ml.

^c Perustuu klinikalla tehtyihin punnituksiin, joissa havaittiin hoidon aikaista ≥ 5 %:n painonlaskua.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; BNP = B-tyypin natriureettinen peptidi; GGT = gammaglutamyyliaminyltransferaasi.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Potilaista, jotka saivat Skylarys-hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, pahoinvointia esiintyi 33,3 %:lla, ripulia 19,6 %:lla, oksentelua 15,7 %:lla, ylävatsakipua 9,8 %:lla ja vatsakipua 7,8 %:lla potilaista. Kaikki tapahtumat arvioitiin vaikeusasteeltaan lieviksi tai keskivaikeiksi, ja 75,8 % kaikista tapahtumista esiintyi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

Aminotransferaasiarvojen nousu

Skylarys-hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa saaneilla potilailla esiintyneitä aminotransferaasiarvojen nousuun liittyviä haittavaikutuksia olivat: ALAT-arvon nousu 37,3 %:lla potilaista, ASAT-arvon nousu 21,6 %:lla potilaista ja gammaglutamyyliaminyltransferaasi (GGT) -arvon nousu 5,9 %:lla potilaista. Hoito keskeytettiin tilapäisesti aminotransferaasiarvojen nousun vuoksi 11,8 %:lla Skylarys-hoitoa saaneista potilaista. Yhden potilaan (2 %) hoito lopetettiin aminotransferaasiarvojen nousun vuoksi tutkimussuunnitelman ohjeiden mukaisesti.

Skylarys-hoitoa saaneilla potilailla ALAT- tai ASAT-arvo nousi $\geq 3 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi 29,4 %:lla potilaista ja $\geq 5 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi 15,7 %:lla potilaista. Nousut $\geq 3 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi olivat yleisesti ottaen tilapäisiä ja korjautuvia. Korkeimmat arvot esiintyivät 80 %:lla näistä potilaista ensimmäisten 12 hoitoviikon kuluessa. Tutkimuksen lopetuskäynnillä ALAT- tai ASAT-arvo ei ollut $\geq 3 \times$ viitealueen ylärajaa korkeampi yhdelläkään näistä potilaista. Keskimääräiset arvot laskivat yleisesti ottaen kohti lähtötilanteen tasoa

hoidon jatkuessa tai hoidon tilapäisen keskeytyksen jälkeen. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt samanaikaista kokonaisbilirubiiniarvon nousua $> 1,5 \times$ viitealueen ylärajaa korkeammaksi.

BNP-arvon nousu

Satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun tutkimuksen laboratoriotesteissä havaittiin BNP-arvon nousua Skyclarys-hoitoa saaneilla potilailla. Keskimääräinen BNP-arvo oli noussut viikolla 4, ja se pysyi koholla viikon 48 loppuun asti. Keskiarvo oli korkeimmillaan viikolla 24. Keskimääräinen BNP-arvo pysyi viitealueen ylärajan (< 100 pg/ml) alapuolella. BNP-arvo nousi lähtötilanteen jälkeen viitealueen ylärajaa (100 pg/ml) korkeammaksi 13,7 %:lla Skyclarys-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 3,8 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. BNP-arvo nousi hoidon aikana korkeammaksi kuin 200 pg/ml 3,9 %:lla potilaista. Yhdenkään potilaan hoitoa ei lopetettu BNP-arvon nousun vuoksi.

Lipidiarvojen poikkeavuudet

Potilaista, jotka saivat Skyclarys-hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, hypertriglyseridemiaa raportoitiin 3,9 %:lla potilaista, VLDL (very low density lipoprotein) -kolesterolipitoisuuden nousua 3,9 %:lla potilaista ja hyperkolesterolemiaa 2,0 %:lla potilaista. Viikolla 48 Skyclarys-hoitoryhmän keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus oli noussut noin 0,6 mmol/l (25 mg/dl) ja keskimääräinen HDL-kolesterolipitoisuus laskenut noin 0,1 mmol/l (5 mg/dl). Skyclarys-hoidon lopettamisen jälkeen LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuudet palautuivat lähtötilanteen tasolle.

Painonlasku

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa painonlaskua raportoitiin 2,0 %:lla Skyclarys-hoitoa saaneista potilaista ja 1,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kummassakaan hoitoryhmässä ei raportoitu ruokahalun heikentymisestä tai painonlaskusta johtuvia vakavia haittavaikutuksia tai hoidon lopettamisia.

Painonlaskua havaittiin viikon 24 jälkeen. Keskimääräinen painonlasku lähtötilanteesta 48 viikon hoidon jälkeen oli Skyclarys-ryhmässä 1,35 kg (keskihajonta 3,585 kg) ja keskimääräinen painonnousu lumelääkeryhmässä 1,17 kg (keskihajonta 4,108 kg). Potilailla, joiden painoindeksi lähtötilanteessa oli < 25 kg/m² (Skyclarys-ryhmässä $n = 37$, lumelääkeryhmässä $n = 37$), vähintään 5 %:n painonlaskua lähtötilanteesta havaittiin 32,4 %:lla Skyclarys-ryhmän potilaista ja 2,7 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Pediatriset potilaat

Skyclarys-valmisteen satunnaistettujen, lumekontrolloitujen tutkimusten perusteella Skyclarys-valmisteen turvallisuusprofiili 16 – < 18 -vuotiailla pediatrisilla potilailla ($n = 24$) on yhdenmukainen aikuisilla potilailla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Skyclarys-valmistelle ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostuksen saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, ja asianmukaista tukihoitoa on annettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX25

Vaikutusmekanismi

Omaveloksolonin terapeuttisen vaikutuksen tarkkaa mekanismia Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla ei tunneta. Omaveloksolonin on osoitettu aktivoivan NRF2 (Nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2) -transkriptiotekijän signaalintireitin *in vitro* ja *in vivo* eläimillä ja ihmisillä. NRF2-transkriptiotekijän signaalintireitti on osallisena solujen reagoinnissa oksidatiiviseen stressiin. On olemassa runsaasti näyttöä siitä, että NRF2-transkriptiotekijän määrä ja aktiivisuus on vähentynyt Friedreichin ataksiaa sairastavien potilaiden soluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Omaveloksoloni sitoutuu NRF2-transkriptiotekijän aktiivisuutta säätelevään KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) -proteiiniin. KEAP1-proteiiniin sitoutuminen mahdollistaa NRF2-transkriptiotekijän tumatranslokaation ja kohdegeenien transkription. Friedreichin ataksiaa sairastavilta potilailta eristetyissä fibroblasteissa omaveloksolonin osoitettiin palauttavan NRF2-transkriptiotekijän määrän ja lisäävän NRF2-aktiivisuutta. Lisäksi omaveloksolonin osoitettiin korjaavan mitokondrioiden toimintahäiriöitä ja palauttavan hapetus-pelkistystasapainon näissä soluissa sekä hermosoluissa Friedreichin ataksian hiirimalleissa. Omaveloksolonihoitoa saaneilla potilailla on havaittu näyttöä farmakodynaamisesta aktiivisuudesta, mukaan lukien annosriippuvaisia muutoksia NRF2-transkriptiotekijän kohdegeenien tuotteissa sekä seerumin ferritiini- ja GGT-pitoisuuksissa, annosalueella 20–300 mg. Näiden seerumin merkkiaineiden pitoisuuksien nousu lähtötilanteesta oli yleisesti ottaen suurinta potilailla, jotka saivat omaveloksolonia 160 mg:n annoksella.

Omaveloksolonin vaikutus QT-aikaan

Terveillä tutkittavilla tehtiin satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lume- ja aktiivikontrolloitu, kolmihaarainen vaihtovuoroinen omaveloksolonin vaikutusta sydämen sähköiseen toimintaan selvittänyt QTc-tutkimus. Omaveloksoloni ja sen päämetaboliitit (M17 ja M22) eivät yksinään tai yhdistelmänä aiheuttaneet kliinisesti merkittävää QTc-ajan pidentymistä, sillä kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin ylärajan estimaatti oli alle säädetyn 10 millisekunnin raja-arvon. Tutkimuksessa omaveloksolonin keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo 319,4 ng/ml oli 4,5-kertainen verrattuna ennustettuun keskimääräiseen vakaan tilan $C_{\max}$ -arvoon (71,5 ng/ml) Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla. Tämä kattaa kliinisen altistuksen ääritapausennusteen eli $C_{\max}$ -arvon nousun 4,5-kertaiseksi, jos omaveloksoloni annetaan ruoan kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Skyclarys-valmisteen tehoa ja turvallisuutta Friedreichin ataksian hoidossa on arvioitu kahdessa satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun tutkimuksen osassa (tutkimus 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) sekä parhaillaan käynnissä olevassa tutkimuksen 1 avoimessa jatkovaiheessa.

Tutkimuksen 1 osa 2

Tutkimuksen 1 osa 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Skyclarys-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla 48 hoitoviikon ajan. Yhteensä 103 potilasta, joista 24 oli nuoria, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan Skyclarys-valmistetta 150 mg päivässä (n = 51) tai lumelääkettä (n = 52). Tutkimukseen 1 ei otettu potilaita, joiden BNP-arvo ennen tutkimukseen ottamista oli > 200 pg/ml tai joilla oli aikaisemmin todettu kliinisesti merkittävä sydämen vasemman puolen sairaus ja/tai kliinisesti merkittävä sydänsairaus, lukuun ottamatta lievää tai keskivaikeaa Friedreichin ataksiaan liittyvää

kardiomyopatiaa. Tutkimuksesta 1 suljettiin pois myös potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut kliinisesti merkittävä maksasairaus (esim. fibroosi, kirroosi, hepatiitti) tai joilla havaittiin seulonnassa seuraavia kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen poikkeavuuksia: ALAT ja/tai ASAT > 1,5 × viitealueen yläraja, bilirubiini > 1,2 × viitealueen yläraja, alkalinen fosfataasi > 2 × viitealueen yläraja tai albumiini < viitealueen alaraja. Satunnaistaminen ositettiin kaarijalkastatuksen mukaan. Kaarijalan määritelmänä oli lateraalisen tuen puuttuminen, ja se vahvistettiin, jos taskulampun valo oli nähtävissä potilaan jalkaterän kaaren alta, kun potilas oli paljain jaloin ja varasi painoa testattavalle jalalle. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli muutos mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) -arviointiasteikon pistemäärässä lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 48 niillä potilailla, joilla ei ollut kaarijalkaa (koko analyysijoukko, n = 82). mFARS-asteikkoa käytetään potilaan toimintakyvyn kliiniseen arviointiin, ja se käsittää neljä osiota, jotka koskevat bulbaarista toimintaa, yläraajojen koordinaatiota, alaraajojen koordinaatiota ja pystyasennon vakautta. mFARS-asteikon maksimipistemäärä on 99, ja mFARS-asteikon pienempi pistemäärä tarkoittaa vähäisempää fyysisen toimintakyvyn heikentymistä. Koko analyysijoukon potilaista 53,7 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä tutkimukseen otettaessa oli 23,9 vuotta, ja potilaiden ikä Friedreichin ataksian puhjetessa oli keskimäärin 15,5 vuotta. Lähtötilanteen mFARS-keskipistemäärä oli 39,83 ja FA-ADL (Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living) -arviointiasteikon keskipistemäärä 10,29. Keskimääräinen GAA1-toiston pituus oli 714,8. Tutkimukseen otettaessa 92,7 % potilaista oli kävelykykyisiä, 37,8 %:lla oli aikaisemmin todettu kardiomyopatia ja 2,4 %:lla oli aikaisemmin todettu diabetes.

Skyclarys-hoito paransi mFARS-pistemääriä merkitsevästi; pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen nähden oli -2,41 (keskivirhe 0,955) (p = 0,0138) (taulukko 3). mFARS-arvioinnin tulokset olivat paremmat Skyclarys-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä kaikilla arviointiasteikon osa-alueilla, mukaan lukien nielemiskyky (bulbaarinen toiminta), yläraajojen koordinaatio, alaraajojen koordinaatio ja pystyasennon vakaus.

Taulukko 3 Tutkimuksen 1 osa 2: mFARS-tulokset (koko analyysijoukko)

	Skyclarys (n = 40)	Lumelääke (n = 42)
mFARS-kokonaispisteet		
Lähtötilanne		
n	40	42
Keskiarvo (keskihajonta)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Viikko 48		
n	34	41
Keskiarvo (keskihajonta)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 48		
LS-keskiarvo (keskivirhe)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
LS-keskiarvon ero (keskivirhe)	-2,41 (0,955)	—
p-arvo vs. lumelääke	0,0138	

Lyhenteet: LS = least squares (pienin neliösumma); mFARS = modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (arviointiasteikko). Huom. mFARS-pisteiden mahdollinen vaihteluväli on 0–99 pistettä. mFARS-asteikon kunkin osion minimipistemäärä on 0. Osoiden maksimipistemäärät ovat: 11 pistettä bulbaariselle toiminnalle, 36 pistettä yläraajojen koordinaatiolle, 16 pistettä alaraajojen koordinaatiolle ja 36 pistettä pystyasennon vakaudelle.

Kaikkien satunnaistettujen potilaiden joukossa (n = 103), joka käsitti kaikki potilaat kaarijalkastatuksesta riippumatta, Skyclarys paransi mFARS-pisteitä lumelääkkeeseen nähden; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli -1,94 (keskivirhe 0,894) (nimellinen p-arvo = 0,0331).

Eksploraatiivisissa alaryhmäanalyyseissa piste-estimaatit mFARS-pisteiden muutoksille olivat johdonmukaisesti parempia Skyclarys-valmisteella verrattuna lumelääkkeeseen. Alaryhmät perustuivat potilaiden ikään, kävelykykyyn ja GAA1-toiston pituuteen lähtötilanteessa (taulukko 4).

Taulukko 4 Tutkimuksen 1 osa 2: mFARS-pisteiden muutos viikolla 48 alaryhmissä (koko analyysijoukko)

Alaryhmä	Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero ^a (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
Ikä		
< 18 vuotta (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 vuotta (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
GAA1-toiston pituus ≥ 675		
Kyllä (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Ei (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Kävelykyky		
Kävelykyvytön (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Kävelykykyinen (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Lyhenteet: GAA1-toiston pituus = trinukleotidin toistojakson pituus GAA1-alleelissa, joka koostuu 1 guaniinista ja 2 adeniinista; mFARS = modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (arviointiasteikko).

^a Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero: Skyclarys – lumelääke.

Vaikka tutkimuksen 1 tarkoitus ei ollut havaita eroja tärkeimmissä toissijaisissa päätetapahtumissa eli PGIC (Patient Global Impression of Change)- ja CGIC (Clinical Global Impression of Change) -kyselyjen pisteissä, PGIC- ja CGIC-pisteet viikolla 48 olivat numeerisesti parantuneet Skyclarys-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ensisijaisessa analyysijoukossa (PGIC-pisteiden pienimmän neliösumman keskiarvojen ero = -0,43; CGIC-pisteiden pienimmän neliösumman keskiarvojen ero = -0,13). Skyclarys-hoito paransi myös FA-ADL-pisteitä numeerisesti verrattuna lumelääkkeeseen; pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli -1,30 pistettä (keskivirhe = 0,629).

Pitkäaikaista avointa Skyclarys-hoitoa koskevassa hoideksitulotodennäköisyyden mukaan kaltaistetussa *post hoc* -analyysissä Skyclarys-hoitoa saaneiden mFARS-pisteet 3 vuoden kohdalla olivat pienemmät kaltaistettuun luonnollisen taudinkulun ryhmään verrattuna. Tämän eksploratiivisen analyysin tuloksia on tulkittava varoen ottaen huomioon kontrolloidun tutkimuksen ulkopuolella kerättyihin tietoihin liittyvät rajoitukset ja mahdolliset sekoittavat tekijät.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Skyclarys-valmisteen käytöstä Friedreichin ataksian hoidossa 2 – < 16-vuotiaiden potilaiden pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille tutkittaville paastotilassa suun kautta annettu omaveloksoloni saavutti huippupitoisuutensa plasmassa useimmiten 7–14 tunnin jälkeen annosta. Omaveloksolonin imeytymisen havaittiin olevan 2,3 kertaa nopeampaa Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla verrattuna paastotilassa olleisiin terveisiin tutkittaviin.

Anto runsasrasvaisen aterian kanssa suurensi altistusta ajasta 0 viimeiseen mitattavissa olevaan pitoisuuteen (AUC_{0-inf}) hieman (1,15-kertaisesti) mutta C_{max} -arvoa 4,5-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Skyclarys on suositeltavaa ottaa ilman ruokaa.

Kun kapselien sisältö siroteltiin omenasoseeseen, omaveloksolonin C_{max} - ja AUC_{0-inf} -arvot olivat samankaltaisia kuin kokonaisina otetuilla kapseleilla. C_{max} -arvon saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani lyheni noin 10 tunnista 6 tuntiin, kun kapselien sisältö siroteltiin omenasoseeseen (ks. kohta 4.2).

Omaveloksolonin absoluuttista tai suhteellista biologista hyötyosuutta ei ole varmistettu.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä paastotilassa olleilla tutkittavilla plasman kokonaisaltistus omaveloksolonille (AUC) lisääntyi annosriippuvaisesti ja suhteessa annokseen, mutta $C_{\max}$ -arvo suureni vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Omaveloksoloni sitoutuu 97-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Omaveloksolonin solukalvon läpäisevyys on vähäistä tai kohtalaista. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 7 361 litraa (105 l/kg).

Biotransformaatio

Terveille miestutkittaville suun kautta annetun [^{14}C]-omaveloksolonin kerta-annoksen jälkeen omaveloksolonin havaittiin eliminoituvan CYP3A4-välitteisen metabolian kautta 30:ksi eri metaboliitiksi, joista 7 kvantifioitiin ja identifioitiin. Päämetaboliitteja plasmassa olivat M22 ja M17, joiden osuudet plasman kokonaisradioaktiivisuudesta olivat 18,6 % ja 10,9 %. Muut metaboliitit olivat vähäisempiä, ja kunkin niistä osuus plasman radioaktiivisesta kokonaisaltistuksesta oli alle 10 %. Millään näistä metaboliiteista ei ole merkittävää farmakologista vaikutusta.

Eliminaatio

Terveille miestutkittaville suun kautta annetun radiomerkityn omaveloksolonin kerta-annoksen radioaktiivisuudesta noin 92,5 % poistui 528 tunnin pituisen keräysjakson aikana: 92,4 % ulosteen ja 0,1 % virtsan kautta. Suurin osa annoksesta (90,7 %) erittyi ulosteeseen 96 tunnin kuluessa annosta.

Omaveloksolonin keskimääräinen näennäinen plasmapuhdistuma on 109 l/h ja keskimääräinen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika plasmassa 58 h (32–94 h).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Iän, sukupuolen ja painon vaikutus omaveloksolonin farmakokinetiikkaan

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei iällä (16–71 vuotta), sukupuolella tai painolla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta omaveloksolonin farmakokinetiikkaan, eikä annoksen muuttaminen näiden tekijöiden perusteella ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi vahvisti, ettei arvioidulla glomerulusten suodatusnopeudella $\geq 63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ollut merkittävää vaikutusta omaveloksolonin farmakokinetiikkaan. Keskivaikean ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta omaveloksolonin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Omaveloksolonin puhdistuma oli pienempi keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokat B ja C), mikä johti suurempaan plasman omaveloksolonialtistukseen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien AUC-arvo oli enimmillään 65 % suurempi ja $C_{\max}$ -arvo 83 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla omaveloksolonin AUC-arvo oli 117 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia koskevat tiedot ovat kuitenkin vähäisiä. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka A) AUC-arvo ei muuttunut ja $C_{\max}$ -arvo

suureni vain 29 %. Annossuosituksien maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettu kohdassa 4.2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

In vitro- ja in vivo -mutaagenisuustestien perusteella omaveloksolonin mahdollinen genotoksisuus on vähäistä. Omaveloksoloni ei ollut karsinogeeninen 6 kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rasH2-hiirillä annoksilla, jotka vastasivat uroksilla noin 14,6-kertaista ja naarailla noin 54,5-kertaista suurinta ihmisille suositeltua annosta (MHRD-annosta) ja systeemistä altistusta (AUC) Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla.

Prekliinisissä tiedoissa ilmeni omaveloksoloniin liittyviä toksisuuksia. Rotilla havaittiin korjautumattoman munuaisvaurion löydöksiä (multifokaalinen munuaistiehyiden rappeutuminen/regeneroituminen ja siihen liittyvä proteinuria) kliinisesti oleellisella annostasolla 28 päivän – 6 kuukauden päivittäisen suun kautta annetulle lääkkeelle altistumisen jälkeen. Lisäksi rotilla ja apinoilla havaittiin korjautuvaa maha-suolikanavan (mahalaukun etuosan, ruokatorven ja kurkunpään) hyperplasiaa 28 päivän – 6 kuukauden annon (rotat) ja 28 päivän – 9 kuukauden annon (apinat) jälkeen. Yhdellä urosrotalla suuren annoksen ryhmässä havaittiin 6 kuukauden annon jälkeen levyepiteelin hyperplasiaan liittyvä ei-rauhas- ja rauhasmahan levyepiteelikarsinooma.

Hedelmällisyys ja alkion aikainen kehitys

Omaveloksoloni ei vaikuttanut urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen annoksilla 1, 3 ja 10 mg/kg/vrk, joita annettiin urosrotille parittelujakson ja sitä edeltävien 28 päivän ajan sekä naarasrotille parittelujakson ja sitä edeltävien 14 päivän ajan sekä parittelun jälkeen 7. tiineyspäivään asti. Implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä alkioiden menetyksiä, resorptioita ja elinkykyisten alkioiden määrän vähentymistä esiintyi kuitenkin annoksella, joka vastasi noin 6-kertaista suurinta ihmisille suositeltua annosta (MHRD-annosta) systeemisen altistuksen perusteella. Implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä alkioiden menetyksiä aiheuttavia vaikutuksia ei esiintynyt annoksella, joka vastasi noin 2-kertaista MHRD-annosta systeemisen altistuksen perusteella.

Alkion ja sikiön kehitys

Rotilla tehdyssä alkio- ja sikiötoksisuutta arvioivassa tutkimuksessa ei havaittu toksisuutta emolle eikä alkioiden tai sikiöiden poikkeavuuksia suun kautta annetulla annoksella, joka vastasi noin 6-kertaista MHRD-annosta systeemisen altistuksen perusteella. Annoksella, joka vastasi 19-kertaista altistusta MHRD-annoksella, rotilla havaittiin kuitenkin implantaation jälkeisiä keskenmenoja, resorptioita, elinkykyisten sikiöiden määrän vähentymistä, poikueiden koon pientymistä ja sikiöiden painon alentumista. Kaniineilla tehdyssä alkio- ja sikiötoksisuutta arvioivassa tutkimuksessa havaittiin toksisuutta emolle, johon liittyi ennenaikaisia synnytyksiä ja raskauden keskeytymisiä sekä sikiöiden pienipainoisuutta annostasolla, joka vastasi pienempää (0,7-kertaista) altistusta kuin MHRD-annoksella. Samassa tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu sikiöiden epämuodostumia annoksella, joka vastasi noin 1,4-kertaista MHRD-annosta systeemisen altistuksen perusteella.

Pre- ja postnataalin kehitys

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä arvioivassa tutkimuksessa omaveloksolonin antoon organogeneesin aikana annoksilla 1, 3 ja 10 mg/kg/vrk liittyi kuolleena syntyneitä poikasia sisältävien poikueiden prosenttiosuuden lisääntymistä, ensimmäisen sukupolven poikasten eloonjäämisen vähentymistä sekä poikasten keskipainon alenemista. Ensimmäisen sukupolven naarailla havaittiin lisääntymiskyvyn heikentymistä (keltarauhasen ja implantaatiopaikkojen keskimääräisen lukumäärän vähentymistä) ja ensimmäisen sukupolven uroksilla sukupuolisen kypsytymisen viivästymistä annostasolla, joka vastasi noin 6-kertaista MHRD-annosta systeemisen altistuksen perusteella. Haittavaikutuksia ei havaittu annoksella, joka vastasi noin 2-kertaista MHRD-

annosta systeemisen altistuksen perusteella. Omaveloksolonin maitoon erittymisen vuoksi omaveloksolonia havaittiin poikasten plasmassa, jossa sen pitoisuus suureni annosriippuvaisesti. Vaikutukset liittyivät suoraan omaveloksolonialtistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen FCF (E133)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka (E904)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä valmistetut purkit, joissa on foliosinetti ja polypropeeninen turvakorkki.

Pakkauskoko: 90 kapselia.
Pakkauskoko: 270 kapselia (3 × 90 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. helmikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO, YHDEN PULLON PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skyclarys 50 mg kovat kapselit
omaveloxolone

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mg omaveloksolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1786/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Skyclarys 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO, KOLMEN PULLON PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skyclarys 50 mg kovat kapselit
omaveloxolone

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mg omaveloksolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

270 (3 × 90:n kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1786/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Skyclarys 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLO, KAIKKI PAKKAUSKOOT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skyclarys 50 mg kovat kapselit
omaveloxolone

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mg omaveloksolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Skyclarys 50 mg kovat kapselit Omaveloksoloni (omaveloxolone)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Skyclarys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skyclarys-valmistetta
3. Miten Skyclarys-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Skyclarys-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Skyclarys on ja mihin sitä käytetään

Mitä Skyclarys on

Skyclarys-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on omaveloksoloni, joka aktivoi tietyn, NRF2-nimisen proteiinin toimintaa elimistössä.

Mihin Skyclarys-valmistetta käytetään

Skyclarys-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 16 vuoden ikäisille nuorille Friedreichin ataksiaksi kutsutun liikehäiriötä aiheuttavan hermorappeumasairauden hoitoon. Friedreichin ataksia on harvinainen perinnöllinen sairaus, joka aiheuttaa eteneviä hermostovaurioita ja liikkumisongelmia.

Miten Skyclarys toimii

Elimistössä esiintyvällä NRF2-proteiinilla on tärkeä rooli oksidatiivisen stressin (tila, joka voi vaurioittaa elimistön soluja) hallinnassa, ja sillä on hermorappeumasairauksilta suojaava vaikutus. NRF2-proteiinin toiminta on vähentynyt Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla. Skyclarys aktivoi NRF2-proteiinin toimintaa, jotta se voi hallita oksidatiivista stressiä.

Kliinisissä tutkimuksissa Skyclarys-hoitoa saaneet potilaat saivat parempia tuloksia hermoston toimintaa arvioivissa testeissä kuin potilaat, jotka saivat hoitoa vaikuttavaa ainetta sisältämättömällä lääkkeellä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skyclarys-valmistetta

Älä ota Skyclarys-valmistetta, jos olet allerginen omaveloksolonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Skylarys-valmistetta:

- Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa päättää muuttaa annosta tai olla aloittamatta Skylarys-hoitoa.
- Kerro lääkärille kaikista ottamistasi lääkkeistä ennen kuin aloitat Skylarys-hoidon.

Ennen kuin aloitat Skylarys-valmisteen ottamisen, lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan ja kolesteroliarvosi. Lääkäri tarkistaa myös BNP (B-tyypin natriureettinen peptidi) -arvosi (sydänongelmien havaitsemiseksi tehtävä verikoe).

Keskustele lääkärin kanssa Skylarys-hoidon aikana

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy äkillistä painonnousua, säärien, nilkkojen tai jalkaterien turvotusta tai hengenahdistusta Skylarys-valmisteen ottamisen aikana, sillä ne saattavat olla merkkejä tai oireita sydänongelmista. Lääkäri päättää tarvittavasta hoidosta ja siitä, jatketaanko Skylarys-hoitoa vai ei.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle ilmaantuu yliherkkyysoireita (allerginen tai allergian kaltainen reaktio, johon voi liittyä kutiava ihottuma ja ihottuma).

Lääkäri määrää sinulle säännöllisiä verikokeita, kun otat Skylarys-valmistetta. Verikokeilla seurataan maksasi toimintaa Skylarys-hoidon aikana. Jos sinulle ilmaantuu maksaongelmia, lääkäri päättää, jatketaanko Skylarys-hoitoa vai ei. Lisäksi verikokeilla seurataan kolesteroliarvojasi ja BNP-arvoasi Skylarys-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos painosi laskee Skylarys-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna Skylarys-valmistetta lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tämän ikäisillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Skylarys

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Skylarys toimii. Skylarys saattaa myös vaikuttaa siihen, miten jotkin muut lääkkeet toimivat.

Jotkin lääkkeet saattavat lisätä Skylarys-valmisteen haittavaikutusten riskiä suurentamalla Skylarys-valmisteen pitoisuutta veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- itrakonatsoli, flukonatsoli ja ketokonatsoli (erilaisten sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- siklosporiini (elinsiirtojen jälkeen käytettävä lääke)
- siprofloksasiini tai klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja)
- fluvoksamiini (selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin [SSRI-lääkkeisiin] kuuluva masennuslääke).

Jos lääkäri määrää sinulle jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa pienentää Skylarys-annostasi lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Jotkin lääkkeet saattavat heikentää Skylarys-valmisteen vaikutusta pienentämällä Skylarys-valmisteen pitoisuutta veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- mäkikuisma (lievän masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja primidoni (epilepsialääkkeitä)
- efavirensi (HIV-lääke).

Skylarys saattaa heikentää joidenkin lääkkeiden vaikutusta pienentämällä niiden pitoisuutta veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- midatsolaami (rauhottava ja voimakkaan kiihtyneisyyden hoitoon käytettävä lääke)

- repaglinidi (tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävä lääke)
- rosuvastatiini (haitallisten rasva-ainepitoisuuksien alentamiseen käytettävä statiinilääke)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (hormoneja sisältävät raskauden ehkäisyyn tarkoitetut lääkkeet, kuten ehkäisytabletit, ehkäisykannat ja ehkäisyrenkaat).

Kerro lääkärille, jos otat mitä tahansa lääkkeitä, etenkin edellä mainittuja lääkkeitä, sillä ne saattavat vaikuttaa siihen, miten Skylarys tai jotkin muut lääkkeet toimivat.

Skylarys ruuan ja juoman kanssa

Vältä greipin ja greippimehun nauttimista Skylarys-valmisteen käytön aikana.

Raskaus

Älä ota Skylarys-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Kerro välittömästi lääkärille, jos tulet raskaaksi Skylarys-hoidon aikana.

Ehkäisy

Skylarys-valmisteen käyttö saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Käytä jotakin muuta ehkäisymenetelmää, kuten ei-hormonaalista kierukkaa tai fyysistä ehkäisymenetelmää, kuten kondomia. Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Skylarys-hoidon aikana ja 28 päivän ajan Skylarys-hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä lääkärin kanssa.

Imetys

Älä imetä vauvaasi Skylarys-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joiillakin potilailla voi esiintyä väsymystä tämän lääkkeen ottamisen jälkeen. Jos tunnet itsesi väsyneeksi Skylarys-valmisteen ottamisen jälkeen, vältä ajamista ja koneiden käyttöä.

Skylarys sisältää hyvin pienen määrän natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Skylarys-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 150 mg (3 kapselia) kerran päivässä.

Skylarys-valmisteen ottaminen

- Ota kapselit tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ruokailua tai vähintään 2 tuntia ruokailun jälkeen.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan päivästä.
- Niele kapselit kokonaisina vesilasillisen kanssa.
- Jos et pysty nielemään kapseleita kokonaisina, avaa kapselit ja sirottele niiden koko sisältö 2 ruokalusikalliseen omenasoseeta. Nauti koko omenasoseen ja lääkkeen seos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä omenasoseen ja lääkkeen seosta myöhempää käyttöä varten.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa päättää muuttaa annosta tai olla aloittamatta Skylarys-hoitoa.

Jotkin lääkkeet saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia, jos niitä käytetään samanaikaisesti Skylarys-valmisteen kanssa. Jos lääkäri määrää sinulle tällaista lääkettä Skylarys-hoidon aikana, lääkäri saattaa pienentää Skylarys-annostasi lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä aiheutuvien haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Jos oksennat otettuasi tavallisen annoksesi, **älä** korvaa annosta ottamalla ylimääräisiä kapseleita. Ota kapselit tavalliseen tapaan seuraavana päivänä.

Jos otat enemmän Skylarys-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat Skylarys-valmistetta enemmän kuin lääkäri on määrännyt, hakeudu heti lääkärin hoitoon. Ota tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Skylarys-valmistetta

Jos unohdat ottaa Skylarys-annoksen, ota seuraava annos tavalliseen tapaan seuraavana päivänä. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Skylarys-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Skylarys-valmisteen haittavaikutukset saattavat olla vakavia tai muuttua vakaviksi

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruoansulatusvaivat. Sinulla saattaa esiintyä oireita, kuten
 - pahoinvointi
 - ripuli
 - oksentelu
 - mahakipu
 - painonlasku.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä haittavaikutuksista.

Lääkäri saattaa verikokeiden perusteella kertoa sinulle, että

- veresi maksaentsyymiarvot ovat korkeita (hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- BNP-arvosi on noussut (merkki sydänongelmista) (yleinen, saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- veresi kolesterolia- ja triglyseridiarvot ovat muuttuneet (yleinen, saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).

Lääkäri päättää tarvittavasta hoidosta ja siitä, jatketaanko Skylarys-hoitoa vai ei.

Skylarys-valmisteen muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- väsymys
- kurkkukipu
- selkäkipu
- lihaskouristukset
- influenssa
- ruokahalun heikentyminen
- yliherkkyys (allerginen tai allergian kaltainen reaktio, johon voi liittyä kutiava ihottuma ja ihottuma).

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektio
- kuukautiskivut naisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Skyclarys-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Jos kapselit avataan ja sekoitetaan omenasoseeseen, koko omenasoseen ja lääkkeen sekoitus on nautittava heti sekoittamisen jälkeen. Ks. kohta 3 Skyclarys-valmisteen ottaminen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Skyclarys sisältää

- Vaikuttava aine on omaveloksoloni.
- Yksi kapseli sisältää 50 mg omaveloksolonia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
Kapselin kuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), briljanttisininen FCF (E133), keltainen rautaoksidi (E172).
Painomuste: shellakka (E904), titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Skyclarys 50 mg kovissa kapseleissa on läpikuultamaton vaaleanvihreä runko-osa, johon on painettu valkoisella musteella ”RTA 408”, ja sininen kansiosa, johon on painettu valkoisella musteella ”50”.

Skyclarys 50 mg on saatavana pakkauksessa, jossa on 90 kovaa kapselia, sekä pakkauksessa, joka sisältää 3 purkkia, joissa on kussakin 90 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja(t)

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.