

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Skyclarys 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af ómaveloxólóni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Ógegnsætt hart hylki með „RTA 408“ prentuðu með hvítu bleki á ljósgrænan botn og „50“ prentuðu með hvítu bleki á blátt lok. Hylkin (stærð 0) eru $21,7 \pm 0,3$ mm að lengd og ytra þvermál loks er $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skyclarys er ætlað til meðferðar við arfgengu mænuslingri (Friedreich's ataxia) hjá fullorðnum og unglingum 16 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð sjúklinga með arfgengt mænuslingur (Friedreich's ataxia) eiga að hefja meðferð með ómaveloxólóni og hafa umsjón með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 150 mg af ómaveloxólóni (3 hörð hylki, 50 mg hvert) einu sinni á sólarhring.

Ekki á að bæta upp lyf sem tapast vegna uppkasta með viðbótarskammti.

Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt eins og venjulega daginn eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Aðlögun skammta vegna samhliða meðferðar

Ráðlagðir skammtar við notkun ómaveloxólóns samhliða öflugum og miðlungsöflugum cytókróm P450 (CYP) 3A4 hemlum eða virkjum er lýst í töflu 1 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 1: Ráðlögð aðlögun skammta ómaveloxólóns við samhliða notkun CYP3A4 hemla

Flokkur samhliða lyfs	Ráðlagðir skammtar
Öflugur CYP3A4 hemill	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf: • Minnkið skammtinn af Skyclarys í 50 mg einu sinni á sólarhring og hafið náðið eftirlit með aukaverkunum. • Ef aukaverkanir koma fram skal hætta samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum.
Miðlungsöflugur CYP3A4 hemill	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf: • Minnkið skammtinn af Skyclarys í 100 mg einu sinni á sólarhring og hafið náðið eftirlit með aukaverkunum. • Ef aukaverkanir koma fram skal minnka skammtinn af Skyclarys í 50 mg einu sinni á sólarhring.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) skal minnka skammtinn í 100 mg einu sinni á sólarhring og hafa náðið eftirlit með aukaverkunum. Íhuga skal að minnka skammtinn í 50 mg einu sinni á sólarhring ef aukaverkanir koma fram.

Forðast skal notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif miðlungsmikið skertrar og verulega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ómaveloxólóns hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Skyclarys hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Ómaveloxólón skal taka á tóman maga að minnsta kosti 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Skyclarys hylki skal gleypa heil.

Fyrir sjúklinga sem geta ekki kyngt heilum hylkjum má opna Skyclarys hylki og dreifa öllu innihaldinu yfir 2 matskeiðar af eplamauki. Sjúklingar skulu taka alla blöndu lyfsins og eplamauksins tafarlaust á tóman maga að minnsta kosti 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð. Blönduna má ekki geyma til að nota síðar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hækkuð gildi amínótransferasa

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur hefur meðferð með ómaveloxólóni tengst hækkunum á gildum alanínámínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) (sjá kafla 4.8). Meðan á meðferð stóð var greint frá hækkunum á gildum amínótransferasa hjá 29,4% sjúklinga, sem voru ≥ 3 -föld eðlileg efri mörk (ULN) og hjá meirihluta sjúklinga náðu gildin hámarki á fyrstu 12 vikum meðferðar. Upphaflegri aukningu fylgdi tilhneiging til að ná aftur eðlilegum gildum.

Mæla skal gildi ALAT, ASAT og gallrauða áður en meðferð með ómaveloxólóni hefst, mánaðarlega fyrstu 3 mánuði meðferðar og síðan reglulega samkvæmt klínískum ábendingum. Ef ALAT eða ASAT hækkar í >5 -föld eðlileg efri mörk skal hætta meðferð með ómaveloxólóni tafarlaust og endurtaka lifrarpróf eins fljótt og auðið er. Ef óeðlilegar rannsóknaniðurstöður ná jafnvægi eða ganga til baka má hefja meðferð með ómaveloxólóni að nýju. Ef ALAT eða ASAT hækkar í >3 -föld eðlileg efri mörk og gallrauði hækkar í >2 -föld eðlileg efri mörk skal hætta meðferð með ómaveloxólóni tafarlaust og endurtaka lifrarpróf. Endurtaka skal lifrarpróf eftir því sem við á. Þegar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður ná jafnvægi eða ganga til baka má hefja meðferð með Skyclarys að nýju og fylgjast með lifrarstarfsemi með viðeigandi millibili.

Milliverkanir við önnur lyf

Ómaveloxólón umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 5.2). Samhliða notkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 hemla getur aukið altæka útsetningu fyrir ómaveloxólóni verulega (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 hemla er óhjákvæmileg skal íhuga að minnka skammta ómaveloxólóns ásamt eftirliti (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun ómaveloxólóns og öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 virkja getur minnkað útsetningu fyrir ómaveloxólóni verulega (sjá kafla 4.5), en það getur dregið úr verkun ómaveloxólóns. Vara skal sjúklinga sem fá meðferð með ómaveloxólóni við því að nota CYP3A4 virkja samhliða ómaveloxólóni. Íhuga skal notkun annarra lyfja ef það er mögulegt (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Óeðlileg blóðfitugildi

Meðferð með ómaveloxólóni hefur tengst aukningu á LDL-kólesteróli og minnkun á HDL-kólesteróli. Meta skal blóðfitugildi áður en meðferð með ómaveloxólóni hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Meðhöndla skal óeðlileg blóðfitugildi samkvæmt stöðluðum klínískum leiðbeiningum.

Hækkun á natríumlosandi peptíði af B-gerð (BNP-peptíð, B-type natriuretic peptide)

Meðferð með ómaveloxólóni hefur tengst aukningu á BNP-peptíði, en án samhliða hækkunar á blóðþrýstingi eða tengdum tilvikum vökvaofhleðslu eða hjartabilunar. Í rannsókn 1, fengu alls 13,7% sjúklinga, af þeim sem fengu meðferð með Skyclarys, aukningu á gildum BNP-peptíðs frá upphafsgildi og var BNP-gildi yfir eðlilegum efri mörkum (100 pg/ml), samanborið við 3,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni hækkunar gilda BNP-peptíðs yfir 200 pg/ml var 3,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys. Ekki er ljóst hvort hækkunir á gildum BNP-peptíðs í rannsókn 1 tengjast Skyclarys eða hjartasjúkdómi tengdum arfgengu mænuslingri.

Í rannsókn á skyldu efnasambandi hjá sjúklingum með sykursýki og langvinnan nýrnasjúkdóm sást umframfjöldi hjartabilunartilvika vegna vökvaofhleðslu hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm af stigi IV. Upphafsgildi BNP-peptíðs >200 pg/ml og fyrri sjúkdómsinnlög vegna hjartabilunar voru

greind sem áhættuþættir fyrir hjartabilun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm af stigi IV, en ekki hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm af stigi 3b.

Hjartavöðvakvilli og sykursýki eru algengir sjúkdómar hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur. Hafa skal eftirlit með gildum BNP-peptíðs áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni hjartabilunar í tengslum við vökvaofhleðslu, svo sem skyndilega þyngdaraukningu ($\geq 1,4$ kg á 1 sólarhring eða $\geq 2,3$ kg á 1 viku), bjúg á útlimum og mæði. Ef teikn og einkenni vökvaofhleðslu koma fram skal hafa eftirlit með gildum BNP-peptíðs (eða NT-proBNP) og veita meðhöndlun samkvæmt stöðluðum klínískum leiðbeiningum. Gera skal hlé á meðferð með Skyclarys meðan vökvaofhleðsla er meðhöndluð. Ef ekki er unnt að meðhöndla vökvaofhleðslu með viðeigandi hætti skal hætta meðferð með Skyclarys. Tíðara eftirlit með sjúklingum sem hafa nýlega verið innlagðir á sjúkrahús vegna vökvaofhleðslu af völdum undirliggjandi hjartavöðvakvilla, langvinns nýrnasjúkdóms af stigi IV vegna sykursýki, eða af öðrum orsökum, er eindregið ráðlagt samkvæmt klínísku mati.

Þyngdartap

Meðferð með Skyclarys hefur tengst vægu þyngdartapi. Ráðleggið sjúklingum að hafa reglulegt eftirlit með líkamsþyngd sinni. Metið sjúklinginn nánar ef óútskýrt eða klínískt mikilvægt þyngdartap á sér stað.

Ofnæmisviðbrögð

Skyclarys tengist hættu á ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. ofsakláða og útbrotum (sjá kafla 4.8). Í slembiröðuðu, tvíblindu rannsókninni með samanburði við lyfleysu hjá 51 sjúklingi sem fékk meðferð með Skyclarys 150 mg/sólarhring í 48 vikur var tíðni ofnæmistilvika mjög algeng ($\geq 1/10$). Engin tilvik voru alvarleg og öll tilvik sem þátttakendur sem fengu ómaveloxólón greindu frá voru væg. Meðaltíminn þar til einkenni komu fram var 135 dagar (lágm.: 3 dagar, hárm.: 360 dagar, miðgildi: 95 dagar) hjá hópnum sem fékk ómaveloxólón. Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. ofsakláða og útbrotum, sem hafa komið fram eftir markaðssetningu og í öðrum klínískum rannsóknum. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einu alvarlegu tilviki ofnæmis vegna lyfsins, öll tilvik sem greint var frá í öðrum klínískum rannsóknum voru væg eða miðlungsalvarleg. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal hefja viðeigandi ráðstafanir eftir þörfum. Veita skal sjúklingum upplýsingar um teikn og einkenni ofnæmis.

Skyclarys inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ómaveloxólón er hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 hemla eða CYP3A4 virkja hefur áhrif á lyfjahvörf ómaveloxólóns.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf ómaveloxólóns

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar

Í klínískri rannsókn þar sem Skyclarys var gefið samhliða ítrakónasóli, öflugum CYP3A4 hemli, hækkaði AUC-gildi ($AUC_{0-\infty}$) um það bil 4-falt og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) hækkaði um það bil 3-falt. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum hækkaði samhliða gjöf verapamíls (120 mg einu sinni á sólarhring) AUC-gildi um það bil 1,24-falt og C_{max} um það bil 1,28-falt. Verapamíl er þekktur miðlungsöflugur CYP3A4 hemill og hemill á P-gp flutningspróteinið. Ef samhliða notkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4 hemla er óhjákvæmileg skal íhuga minnkun skammta Skyclarys ásamt eftirliti (sjá kafla 4.2 og 4.4). Nokkur dæmi um öfluga og miðlungsöfluga CYP3A4 hemla eru claritrómysín, ítrakónasól, ketókonasól, ciprofloxaín, cýclósporín, flúkónasól og flúvoxamín.

Greipávöxtur og greipsafi eru hemlar á CYP3A4 og vara skal sjúklinga við því að neyta þeirra á meðan þeir taka Skyclarys (sjá kafla 4.4).

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A4 virkjar

Í klínískri rannsókn þar sem ómaveloxólón var gefið samhliða efavírens, miðlungsöflugum CYP3A4 virki, lækkaði AUC-gildi (AUC_{0-inf}) um u.þ.b. bil 49% og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) lækkaði um u.þ.b. bil 38%. Vegna mögulegrar minni verkunar þarf að vara sjúklinga sem eru á meðferð með Skyclarys við því að nota öfluga eða miðlungsöfluga CYP3A4 virkja á meðan þeir taka Skyclarys og að íhuga skuli aðra möguleika ef hægt er. Nokkur dæmi um öfluga eða miðlungsöfluga CYP3A4 virkja eru karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín, prímídón, rífampisín, jóhannesarjurt og efavírens.

Áhrif ómaveloxólóns á önnur lyf

Eftirfarandi atriði voru metin í klínískum rannsóknum með 150 mg af ómaveloxólóni hjá heilbrigðum þátttakendum:

CYP3A4 hvarfefni

AUC-gildi míasólams, sem er CYP3A4 hvarfefni, lækkaði um u.þ.b. 45% þegar það var gefið samhliða ómaveloxólóni, sem sýnir að ómaveloxólón er vægur CYP3A4 virkir og getur dregið úr útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum. Notkun samhliða Skyclarys gæti dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna. Ráðleggið sjúklingum að forðast samhliða notkun samsettra hormónagetnaðarvarna (t.d. getnaðarvarnartaflna, plásturs og hrings), ígræðis og taflna sem eingöngu innihalda prógesterón (sjá kafla 4.6).

CYP2C8 hvarfefni

AUC-gildi repaglíníðs, sem er CYP2C8 hvarfefni, lækkaði um u.þ.b. 35% þegar það var gefið samhliða ómaveloxólóni, sem sýnir að ómaveloxólón er vægur CYP2C8 virkir og getur dregið úr útsetningu fyrir CYP2C8 hvarfefnum.

BCRP hvarfefni

AUC-gildi rósúvastatíns, sem er BCRP og OATP1B1 hvarfefni, lækkaði um u.þ.b. 30% þegar það var gefið samhliða ómaveloxólóni, sem sýnir að ómaveloxólón er vægur BCRP virkir og getur dregið úr útsetningu fyrir BCRP hvarfefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ómaveloxólóns hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Skyclarys er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Sjúklingar skulu nota örugga getnaðarvörn áður en þeir byrja á meðferð með Skyclarys, meðan á meðferð stendur og í 28 daga eftir að meðferð er hætt.

Skyclarys getur dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.5). Ráðleggja skal sjúklingum að forðast samhliða notkun samsettra hormónagetnaðarvarna (t.d. getnaðarvarnartaflna, plásturs og hrings). Ráðleggja skal konum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra getnaðarvörn (t.d. leginnlegg án hormóna) eða viðbótargetnaðarvörn án hormóna (t.d. smokka) meðan á meðferð með Skyclarys stendur og í 28 daga eftir að henni er hætt.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ómaveloxólón skilst út í brjóstamjól. Ómaveloxólón skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum og leiddi til meðferðartengdra áhrifa á afkvæmi (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Skyclarys.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Skyclarys á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir bentu ekki til skertrar frjósemi hjá karl- eða kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ómaveloxólón getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta gæti komið fyrir eftir inntöku ómaveloxólóns (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem koma fyrir af Skyclarys eru hækkað ALAT-gildi og höfuðverkur (37,3% hvort fyrir sig); þyngdartap (34,0%); ógleði (33,3%); hækkun ASAT-gildis og þreyta (21,6% hvort fyrir sig); niðurgangur (19,6%); verkur í munnkoki (17,6%); uppköst (15,7%), bakverkur, vöðvakrampar og Inflúensa (13,7% hvert fyrir sig) og minnkuð matarlyst (11,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fram í slembiröðuðu, tvíblindu, rannsókninni með samanburði við lyfleysu hjá 51 sjúklingi sem fékk meðferð með Skyclarys 150 mg/sólarhring í 48 vikur (miðgildi útsetningar 0,92 sjúklingaár) eru taldar upp í töflu 2 samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Völdum aukaverkunum er lýst nánar í eftirfarandi töflu 2.

Tafla 2 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Kjörheiti	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Inflúensa	Mjög algengar
	Þvagfærasýking	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi, þ.m.t. ofsakláði og útbrot ^a	Mjög algengar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar
	Hækkun þriglýseríða í blóði	Algengar
	Hækkun VLDL (very low-density lipoprotein)	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í munnkoki	Mjög algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Mjög algengar
	Niðurgangur	Mjög algengar
	Uppköst	Mjög algengar
	Verkur í efri hluta kviðar	Algengar
	Kviðverkur	Algengar
Lifur og gall	ALAT hækkun	Mjög algengar
	ASAT hækkun	Mjög algengar
	GGT hækkun	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Mjög algengar
	Vöðvakrampar	Mjög algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðaþrautir	Algengar

Flokkun eftir líffærum	Kjörheiti	Tíðniflokkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun BNP-peptíðs ^b	Algengar
	Þyngdartap ^c	Mjög algengar

^a Greint hefur verið frá tilvikum með óþekktri tíðni eftir markaðssetningu.

^b Samkvæmt rannsóknum með gildi >200 pg/ml.

^c Samkvæmt vigtnun á læknastofu þar sem þyngdartap á meðferð er ≥5%.

ALAT=alanínaminótransferasi; ASAT=aspartataminótransferasi; BNP=natríumlosandi peptíð af B-gerð (B-type natriuretic peptide); GGT=gammaglútamýltransferasi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meltingarfæri

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys í slembiröðuðu tvíblindu rannsókninni með samanburði við lyfleysu kom ógleði fyrir hjá 33,3% sjúklinga, niðurgangur hjá 19,6% sjúklinga, uppköst hjá 15,7% sjúklinga, verkur í efri hluta kviðar hjá 9,8% sjúklinga og kviðverkur hjá 7,8% sjúklinga. Öll tilvikin voru metin sem annaðhvort væg eða miðlungi alvarleg og 75,8% tilvika komu fyrir á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar.

Aminótransferasahækkunir

Meðal sjúklinga sem fengu meðferð með Skyclarys í slembiröðuðu, tvíblindu, rannsókninni með samanburði við lyfleysu voru aminótransferasahækkunir eftirfarandi: ALAT hækkun hjá 37,3% sjúklinga, ASAT hækkun hjá 21,6% sjúklinga og gammaglútamýltransferasa (GGT) hækkun hjá 5,9% sjúklinga. Hlé var gert á meðferð vegna aminótransferasahækkana hjá 11,8% allra sjúklinga sem fengu meðferð með Skyclarys. Meðferð var hætt hjá einum sjúklingi (2%) vegna aminótransferasahækkunar samkvæmt rannsóknaráætlun.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys var tíðni ALAT eða ASAT hækkana í ≥3-föld eðlileg efri mörk 29,4%, en hjá 15,7% kom fram hækkun í ≥5-föld eðlileg efri mörk meðan á meðferð stóð. Hækkunir í ≥3-föld eðlileg efri mörk voru almennt skammvinnar og afturkræfar og hjá 80% þessara sjúklinga komu hámarksgildi fram á fyrstu 12 vikum meðferðar. Enginn þessara sjúklinga var með ALAT eða ASAT gildi ≥3-föld eðlileg efri mörk í lokaheimsókn. Meðalgildi lækkuðu almennt í áttina að upphafsgildum við áframhaldandi meðferð eða eftir að hlé var gert á meðferð. Enginn sjúklingur hafði samhliða hækkun á heildargallrauða í >1,5-föld eðlileg efri mörk.

Hækkun BNP-peptíðs

Í slembiröðuðu tvíblindu rannsókninni með samanburði við lyfleysu sást hækkun BNP-peptíðs í rannsóknaniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys. Meðalgildi BNP-peptíðs voru lækkuð í viku 4 og héldust lækkuð út viku 48, en hámarkshækkunir voru í viku 24. Meðalgildi BNP-peptíðs héldust undir eðlilegum efri mörkum (<100 pg/ml). Hjá alls 13,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Skyclarys kom fram hækkun á BNP-peptíði frá upphafsgildum og hækkun á gildum BNP-peptíðs yfir eðlileg efri mörk (100 pg/ml), samanborið við 3,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu; hjá 3,9% sjúklinga urðu gildi BNP-peptíðs hærri en 200 pg/ml meðan þeir voru á meðferð. Enginn hætti á meðferð vegna hækkunar gilda BNP-peptíðs.

Óeðlileg blóðfitugildi

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys í slembiröðuðu tvíblindu rannsókninni með samanburði við lyfleysu var greint frá hækkun þríglyseríða í blóði hjá 3,9% sjúklinga, greint var frá hækkun VLDL (very low-density lipoprotein) hjá 3,9% sjúklinga og greint var frá kólesterólhækkun hjá 2,0% sjúklinga. Hjá hópnum sem fékk meðferð með Skyclarys höfðu meðalgildi LDL-kólesteróls lækkað um u.þ.b. 25 mg/dl og meðalgildi HDL-kólesteróls lækkað um u.þ.b. 5 mg/dl í viku 48. Eftir að meðferð með Skyclarys var hætt urðu meðalgildi LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls þau sömu og í upphafi meðferðar.

Þyngdartap

Í slembiröðuðu tvíblindu rannsókninni með samanburði við lyfleysu var greint frá þyngdartapi hjá 2,0% sjúklinga sem fengu meðferð með Skyclarys og hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í hvorugum hópnum var tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir eða um að meðferð væri hætt af völdum minnkaðrar matarlystar eða þyngdartaps.

Þyngdartap kom fram eftir viku 24. Meðalþyngdartap frá upphafsþyngd eftir 48 vikna meðferð var 1,35 kg (staðalfrávik 3,585 kg) hjá hópnum sem fékk Skyclarys og meðalþyngdaraukning frá upphafsþyngd var 1,17 kg (staðalfrávik 4,108 kg) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá öllum sjúklingunum sem voru með BMI <25 kg/m² í upphafi í báðum meðferðarhópnum (Skyclarys, n=37; lyfleysa, n=37), sást þyngdartap sem var a.m.k. 5% af upphafsþyngd hjá 32,4% sjúklinga sem fengu Skyclarys, samanborið við 2,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Samkvæmt mati á Skyclarys í slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu var öryggi Skyclarys hjá sjúklingum á aldrinum 16 ára til allt að 18 ára (n=24) sambærilegt við öryggi hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ekkert sértækt mótefni er til við Skyclarys. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem verða fyrir ofskömmtn og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX25

Verkunarháttur

Nákvæmur verkunarháttur meðferðar með ómaveloxólóni hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur er ekki þekktur. Sýnt hefur verið fram á að ómaveloxólón virkjar Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, Nrf2)) ferlið *in vitro* og *in vivo* hjá dýrum og mönnum. Nrf2 ferlið tekur þátt í frumusvörun við oxunarálagi. Umtalsverðar vísbendingar eru um að Nrf2-gildi og virkni séu bæld í frumum hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur.

Lyfhrif

Ómaveloxólón binst Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), próteini sem stýrir virkni Nrf2. Binding við Keap1 gerir flutning Nrf2 inn í frumukjarnann og umritun markgena þess möguleg. Sýnt hefur verið fram á að í trefjakímfrumum einangruðum frá sjúklingum með arfgengt mænuslingur veldur ómaveloxólón því að gildi Nrf2-próteins endurheimtist og virkni Nrf2-próteins eykst. Einnig var sýnt fram á að ómaveloxólón ræður bót á röskun í starfsemi hvatbera og jafnvægi oxunar og afoxunar í þessum frumum, sem og í taugafrumum úr músalíkönunum fyrir arfgengt mænuslingur. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ómaveloxólóni sáust merki um lyfhrif, með skammtaháðum breytingum á afurðum Nrf2 markgena, ferritíni og GGT í sermi, á skammtabilinu 20 mg til 300 mg.

Sjúklingar sem fengu 160 mg af ómaveloxólóni höfðu almennt mestu hækkunina frá upphafsgildum á þessum sermisvísunum.

Áhrif ómaveloxólóns á QT-bil

Í slembiraðaðri tvíblindri QTc-rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf og þríhliða víxlun, sem gerð var hjá heilbrigðum þátttakendum, leiddi gjöf á ómaveloxólóni og helstu umbrotsefnum þess (M17 og M22), hverju fyrir sig eða saman, ekki til klínískt marktækrar lengingar á QTc-bili, þar sem efri mörk áætlaða tvíhliða 90% öryggisbilsins voru innan fyrir fram skilgreindra marka, sem voru 10 msek. Meðalgildi C_{max} fyrir ómaveloxólón í rannsókninni var 319,4 ng/ml, sem var 4,5-falt áætlað meðalgildi C_{max} við jafnvægi (71,5 ng/ml) hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur og nær það yfir versta tilfelli klínískrar útsetningar sem er 4,5-föld hækkun á gildi C_{max} ef ómaveloxólón er gefið með mat.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Skyclarys til meðferðar við arfgengu mænuslingri voru metin í tveimur hlutum slembiraðaðrar tvíblindrar rannsóknar með samanburði við lyfleysu (rannsókn 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) og í yfirstandandi, opnu framhaldi á rannsókn 1.

Rannsókn 1, hluti 2

Rannsókn 1, hluti 2 var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var til að meta öryggi og verkun Skyclarys hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur á 48 vikna meðferðartímabili. Alls var 103 sjúklingum, þ.m.t. 24 unglingum, slembiraðað (1:1) til að fá Skyclarys 150 mg/sólarhring (N=51) eða lyfleysu (N=52). Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókn 1 ef gildi BNP-peptíðs voru >200 pg/ml fyrir rannsóknina, eða ef saga var um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm í vinstri hlið hjartans og/eða klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm að undanskildum vægum eða miðlungsmiklum hjartavöðvakvilla í tengslum við arfgengt mænuslingur. Að auki voru sjúklingar útilokaðir frá rannsókn 1 ef þeir voru með sögu um klínískt mikilvægan lifrarsjúkdóm (t.d. bandvefsmyndun, skorpulífur, lifrabólgu) eða frávík í rannsóknaniðurstöðum við skimun, sem skipta máli klínískt, þ.m.t. ALAT og/eða ASAT >1,5-föld eðlileg efri mörk, gallrauði >1,2-föld eðlileg efri mörk, alkalískur fosfatasi >2-föld eðlileg efri mörk, eða albúmín < eðlileg neðri mörk. Slembiröðun var lagskipt eftir því hvort um holfót væri að ræða (pes cavus status). Holfótarþýðið var skilgreint sem þeir sem höfðu misst hliðarstuðning og það var ákvarðað með því að hægt væri að sjá ljós frá vasaljósi undir ristarboga sjúklingsins þegar hann var berfættur og bar eigin þunga. Aðalmælibleyta verkunar var breyting á stigum á mFARS-kvarða (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) samanborið við lyfleysu í viku 48 hjá sjúklingum sem ekki voru með holfót (þ.e. heildargreiningarþýðið (FAS, Full Analysis Set); n=82). Hæfnismatskvarðinn mFARS er klínískt greiningartæki til að meta hæfni sjúklings, og samanstendur af 4 matshlutum til að meta starfsemi mænukylfu, samhæfingu efri útlima, samhæfingu neðri útlima og jafnvægi í uppréttri stöðu. Hámarksfjöldi stiga á mFARS-kvarða er 99 og færri stig á mFARS-kvarða sýna minni líkamlega skerðingu. Í heildargreiningarþýðinu (FAS) voru 53,7% karlkyns. Meðalaldurinn við inntöku í rannsóknina var 23,9 ár og meðalaldur við upphaf arfgengs mænuslingurs var 15,5 ár. Upphafsfjöldi stiga á mFARS-kvarða var 39,83 stig og upphafsfjöldi stiga á FA-ADL-kvarða (Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living) var 10,29 stig. Meðallengd GAA1 endurtekningar var 714,8. Við inntöku í rannsóknina höfðu 92,7% sjúklinga ferligetu, 37,8% höfðu sögu um hjartavöðvakvilla og 2,4% höfðu sögu um sykursýki.

Meðferð með Skyclarys fækkaði marktækt stigum á mFARS-kvarða, með mun á meðaltali minnstu fervika -2,41 (staðalskekkja 0,955) samanborið við lyfleysu ($p=0,0138$) (tafla 3). Allir þættir mFARS-matsins, þar með talið geta til að kyngja (mænukylfa), samhæfing efri útlima, samhæfing neðri útlima og jafnvægi í uppréttri stöðu, voru Skyclarys í hag fremur en lyfleysu.

Tafla 3 Rannsókn 1 hluti 2: Niðurstöður mFARS-mats (FAS)

	Skyclarys (N=40)	Lyfleysa (N=42)
Heildarstig á mFARS-kvarða		
Upphafsfjöldi stiga		
n	40	42
Meðaltal (staðalfrávik)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Vika 48		
n	34	41
Meðaltal (staðalfrávik)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Breyting frá upphafsfjölda stiga í viku 48		
Meðaltal minnstu fervika (staðalfrávik)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Mismunur meðaltals minnstu fervika (staðalfrávik)	-2,41 (0,955)	-
p-gildi samanborið við lyfleysu	0,0138	

Skammstafanir: FAS=heildargreiningarþýði; mFARS=aðlagður hæfnismatskvarði fyrir arfgengt mænuslingur (modified Friedreich's ataxia rating scale).

Athugið: mFARS-stig geta verið á bilinu 0 til 99. Innan hvers hluta mFARS-matsins er minnsti stigafjöldi 0. Hámarksfjöldi stiga í hverjum hluta eru eftirfarandi: 11 stig fyrir starfsemi mænukyllu, 36 stig fyrir samhæfingu efri útlíma, 16 stig fyrir samhæfingu neðri útlíma og 36 stig fyrir jafnvægi í uppréttri stöðu.

Í öllu slembiraðaða rannsóknarþýðinu (N=103), sem tók til allra sjúklinga óháð holfótarstöðu (pes cavus status), fækkaði Skyclarys mFARS-stigum samanborið við lyfleysu og var mismunur á meðaltali minnstu kvaðrata -1,94 (staðalskekkja 0,894) (nafngildi p=0,0331).

Í könnunargreiningu á undirhópum var mat á breytingum á stigum á mFARS-kvarða staðfastlega Skyclarys í hag samanborið við lyfleysu í öllum undirhópum samkvæmt aldri í upphafi rannsóknar, stöðu ferligetu og lengd GAA1 endurtekningar (tafla 4).

Tafla 4 Rannsókn 1, hluti 2: Breyting á mFARS-stigum í viku 48 hjá undirhópum (FAS)

Undirhópur	Mismunur á meðaltali minnstu fervika ^a (95% CI)	P-gildi
Aldur		
<18 ár (n=20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥18 ár (n=62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Lengd GAA1 endurtekningar ≥675		
Já (n=39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nei (n=28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Staða ferligetu		
Engin ferligeta (n=6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ferligeta (n=76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Skammstafanir: CI=öryggisbil; FAS=heildargreiningarþýði (Full Analysis Set); lengd GAA1 endurtekningar=lengd þrínúkleótíða-endurtekninga á GAA1-samsætunni sem er samsett úr 1 gúaníni og 2 adenínum; mFARS=aðlagður hæfnismatskvarði fyrir arfgengt mænuslingur (modified Friedreich's ataxia rating scale).

^a Mismunur á meðaltali minnstu fervika er Skyclarys - lyfleysa.

Þó að rannsókn 1 hafi ekki verið hönnuð þannig að styrkur hennar væri nægur til að greina mun á lykilaugamælibreytunum sýndu PGIC-gildi (Patient Global Impression of Change) og CGIC-gildi (Clinical Global Impression of Change) í viku 48 tölulega bætingu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys samanborið við lyfleysu í aðalgreiningarþýðinu (mismunur meðaltals minnstu fervika fyrir PGIC= -0,43, mismunur meðaltals minnstu fervika fyrir CGIC= -0,13). Að auki leiddi meðferð með Skyclarys til tölulegrar bætingar á FA-ADL-stigum samanborið við lyfleysu, með mismun á meðaltali minnstu fervika -1,30 stig (staðalskekkja=0,629).

Í eftirágreiningu (post hoc) á opinni langtíma meðferð með Skyclarys, paraðri m.t.t. náttúrulegrar tilhneigingar, höfðu sjúklingar sem fengu meðferð með Skyclarys færri stig á mFARS-kvarða eftir 3 ár, samanborið við paraðan hóp með náttúrulegan sjúkdómsgang. Þessa könnunargreiningu skal túlka með varúð með tilliti til þess að upplýsingar sem safnað er utan samanburðarrannsóknar geta verið skekktaar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Skyclarys hjá börnum á aldrinum 2 ára til allt að 16 ára við arfgengu mænuslingri (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá heilbrigðum fastandi þátttakendum frásogaðist ómaveloxólón eftir inntöku og náði yfirleitt hámarksþéttni í plasma 7 til 14 klst. eftir inntöku skammts. Sjúklingar með arfgengt mænuslingur höfðu 2,3-falt hraðara frásög ómaveloxólóns en fastandi heilbrigðir þátttakendur.

Inntaka samhliða fituríkri máltíð leiddi til lítillgrar aukningar (1,15-faldrar) á flatarmáli undir ferli fyrir plasmabéttni samanborið við tímaferil frá tíma 0 framreiknað til hins óendanlega ($AUC_{0-\infty}$) en olli 4,5-faldri hækkun á C_{max} samanborið við inntöku á fastandi maga. Ráðlagt er að taka Skyclarys án matar.

Hámarksþéttni (C_{max}) og flatarmál undir ferli ($AUC_{0-\infty}$) fyrir ómaveloxólón voru svipuð þegar innihaldi hylkisins var dreift yfir eplamauk og þegar það var gefið í heilum hylkjum. Miðgildi tímans fram að C_{max} (t_{max}) fyrir ómaveloxólón stýttist úr um það bil 10 klst. í 6 klst. þegar því var dreift yfir eplamauk (sjá kafla 4.2).

Hvorki heildaraðgengi né afstætt aðgengi ómaveloxólóns hefur verið ákvarðað.

Línulegt/ólínulegt samband

Heildarútsetning fyrir ómaveloxólóni í plasma (AUC) jókst á skammtaháðan hátt og í réttu hlutfalli við skammta, en C_{max} jókst minna en í réttu hlutfalli við skammta hjá heilbrigðum fastandi þátttakendum.

Dreifing

Ómaveloxólón er 97% próteinbundið í plasma hjá mönnum. Ómaveloxólón sýnir lítið eða miðlungsmikið himnugegndræpi. Meðaldreifingarrúmmál er 7.361 l (105 l/kg).

Umbrot

Eftir inntöku staks [^{14}C]-ómaveloxólón skammts sem gefinn var heilbrigðum karlkyns þátttakendum kom í ljós að brotthvarf ómaveloxólóns varð með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 í 30 umbrotsefni, en af þeim voru 7 umbrotsefni magngreind og efnagreind. Umbrotsefnin M22 og M17 voru aðalumbrotsefnin í plasma og þau stóðu fyrir 18,6% og 10,9% af heildargeislavirkni í plasma, í sömu röð. Hin umbrotsefnin voru í minna magni, hvert og eitt stóð fyrir minna en 10% af heildargeislavirkni í plasma. Ekkert umbrotsefnanna hafði mikilvæga lyfjafræðilega virkni.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammts af geislamerktu ómaveloxólóni sem gefið var heilbrigðum karlkyns þátttakendum komu um það bil 92,5% af geislavirkninni í skammtinum fram á 528 klst.

söfnunartímabili: 92,4% í hægðum og 0,1% í þvagi. Meirihlutinn (90,7%) af gefnum skammti kom fram í hægðum innan 96 klukkustunda frá gjöf.

Plasmaúthreinsun ómaveloxólóns er að meðaltali 109 l/klst. og lokahelmingunartími í plasma er að meðaltali 58 klst. (32–94 klst.).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Áhrif aldurs, kyns og líkamsþyngdar á lyfjahvörf ómaveloxólóns

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum sýna að aldur (16–71 ár), kyn og líkamsþyngd hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ómaveloxólóns og ekki er þörf á aðlögun skammta vegna þessara þátta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum staðfesti að áætlaður gauksúunarahraði ≥ 63 ml/mín./1,73 m² hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf ómaveloxólóns. Áhrif miðlungsmikið skertrar eða verulega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ómaveloxólóns eru ekki þekkt.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Hjá þátttakendum með miðlungsmikið og verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C), var úthreinsun ómaveloxólóns minnkuð, sem leiddi til meiri útsetningar fyrir ómaveloxólóni í plasma. Þátttakendur með miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi voru með allt að 65% hækkun á AUC og 83% hækkun á C_{max} samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrastarfsemi. Hjá þátttakendum með verulega skerta lifrastarfsemi var AUC fyrir ómaveloxólón hækkað um 117% samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrastarfsemi. Hins vegar eru upplýsingar um þátttakendur með verulega skerta lifrastarfsemi takmarkaðar. Hjá þátttakendum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A), var engin breyting á AUC og aðeins 29% hækkun á C_{max} . Ráðlagðri skömmtun fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi er lýst í kafla 4.2.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Samkvæmt ýmsum *in vitro* og *in vivo* stökkbreytingarprófum eru taldar litlar líkur á að ómaveloxólón hafi eiturverkanir á erfðaeefni. Ómaveloxólón var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rasH2 músunum í skömmtum sem samsvöruðu um það bil 14,6-földum og 54,5-földum ráðlögðum hámarksskammti hjá mönnum (MHRD, maximum human recommended dose) hjá karlkyns og kvenkyns músunum, í sömu röð, og altækri útsetningu (AUC) hjá sjúklingum með arfgengt mænuðlingur.

Forklínískar upplýsingar sýndu eiturverkanir í tengslum við ómaveloxólón. Hjá rottum sást óafturkræfar nýrnaskemmdir (fjölhreiðra hrörnun/endurnýjun í nýrnápíplum og prótein í þvagi) við klínískt mikilvæga skammta hjá rottum eftir daglega inntöku í 28 daga, í allt að 6 mánuði. Enn fremur sást afturkræfur ofvöxtur í meltingarvegi (vömb, vélinda, barkakýli) hjá rottum og öpum strax eftir 28 daga skömmtun, í allt að 6 mánuði hjá rottum og í allt að 9 mánuði hjá öpum. Hjá einni karlkyns rottu í hópnum sem fékk stóra skammta var ofvöxtur í flöguþekju tengdur flöguþekjukrabbameini í maga, bæði kirtlahluta magans og hlutans sem er án kirtla, eftir skömmtun í 6 mánuði.

Frjósemi og þroski snemma á fósturvísisskeiði

Ómaveloxólón sem gefið var karlkyns rottum til inntöku í skömmtum sem voru 1, 3, og 10 mg/kg/sólarhring í 28 daga fyrir mökun og á öllu mökunartímabilinu, og kvenkyns rottum frá því 14 dögum fyrir mökun, á öllu mökunartímabilinu og fram á 7 dag eftir getnað, hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns dýrum. Hins vegar urðu fósturvísislát fyrir og eftir hreiðrun, uppsog og fækkun lífvænlegra fósturvísa við skammta sem samsvöruðu um það bil 6-földum

ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn (MHRD) miðað við altæka útsetningu. Engin áhrif urðu á fósturvísislát fyrir eða eftir hreiðrun við um það bil 2-faldan ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn miðað við altæka útsetningu.

Þroski fósturvísis/fósturs

Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísu/fóstur hjá rottum greindust engar eiturverkanir á móður né óeðlilegir fósturvísar/fóstur hjá rottum við skammt til inntöku sem samsvaraði um það bil 6-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við altæka útsetningu. Hins vegar, við skammta sem gáfu útsetningu sem var 19-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskömmtum fyrir menn, sáust fósturvísislát eftir hreiðrun, uppsog, fækkun lífvænlegra fóstura, fækkun unga og minni fósturþyngd hjá rottum. Mat á fósturvísu/fóstrum hjá kaninum sýndi eiturverkanir á móður sem komu fram í goti fyrir tímann og fósturlátum sem og lítilli fósturþyngd við skammta sem samsvöruðu minni útsetningu (0,7-faldri) en þeirri sem næst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Í sömu rannsókn sáust hins vegar engar vanskapanir á fóstrum við um það bil 1,4-falda ráðlagða hámarksskammta fyrir menn, miðað við altæka útsetningu.

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í mati á rottum fyrir og eftir got tengdist gjöf ómaveloxólóns í skömmtum sem voru 1, 3, og 10 mg/kg/sólarhring, meðan á líffæramyndunartímabilinu stóð og út mjólkurmyndandi tímabilið, auknu prósentuhlutfalli gota með andvana ungum, minnkaðri lifun unga fyrstu kynslóðar og minnkaðri meðalþyngd unga. Minnkuð æxlunargeta (minnkaður meðalfjöldi gulbúa og hreiðrunarstaða) sást hjá F1 kvendýrum og seinkaður kynþroski sást hjá F1 karldýrum við skammta sem voru um það bil 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, miðað við altæka útsetningu. Engar aukaverkanir sáust af skammti sem var um það bil 2-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, miðað við altæka útsetningu. Skammtaháð aukning á plasmabéttni ómaveloxólóns sást hjá ungum, vegna útskilnaðar ómaveloxólóns í mjólk. Áhrifin höfðu beina tengingu við útsetningu fyrir ómaveloxólóni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja
Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkisskel

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (171)
Brilliant Blue FCF (E133)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Títantvíoxíð (171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hápéttnipólýetýlenglös með álinnsigli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni.

Pakkningastærð með 90 hylkjum.

Pakkningastærð með 270 hylkjum (3 pakkningar með 90 hylkjum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. febrúar 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA STÖK PAKKNING****1. HEITI LYFS**

Skyclarys 50 mg hörð hylki
ómaveloxólón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af ómaveloxólóni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1786/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Skyclarys 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 3 GLASA PAKKNING****1. HEITI LYFS**

Skyclarys 50 mg hörð hylki
ómaveloxólón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af ómaveloxólóni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

270 hörð hylki (3 pakkningar með 90)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1786/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Skyclarys 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS FYRIR ALLAR GERÐIR****1. HEITI LYFS**

Skyclarys 50 mg hörð hylki
ómaveloxólón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af ómaveloxólóni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Skyclarys 50 mg hörð hylki ómaveloxólón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Skyclarys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Skyclarys
3. Hvernig nota á Skyclarys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Skyclarys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Skyclarys og við hverju það er notað

Hvað er Skyclarys?

Skyclarys inniheldur virka efnið ómaveloxólón sem virkjar sértækt prótein, Nrf2, í líkamanum.

Til hvers er Skyclarys notað?

Skyclarys er notað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum sem eru að minnsta kosti 16 ára með arfgengt mænuslingur en það er taugahrönnunarsjúkdómur sem hefur áhrif á hreyfingar. Arfgengt mænuslingur er mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur sem veldur síversnandi skemmdum á taugakerfinu og erfiðleikum við hreyfingar.

Hvernig verkar Skyclarys?

Próteinið Nrf2 gegnir lykilhlutverki í líkamanum við að hafa stjórn á oxunarálagi (sem er ástand sem getur eyðilagt frumur í líkamanum) og hefur verndandi áhrif gegn taugahrönnunarsjúkdómum. Hjá sjúklingum með arfgengt mænuslingur er virkni Nrf2 minnkuð. Skyclarys virkjar Nrf2 svo það geti haft stjórn á oxunarálagi.

Í klínískri rannsókn gekk sjúklingum sem fengu meðferð með Skyclarys betur í prófum á taugastarfsemi en sjúklingum sem fengu meðferð með óvirkum efni.

2. Áður en byrjað er að nota Skyclarys

Ekki má nota Skyclarys ef um er að ræða ofnæmi fyrir ómaveloxólóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Skyclarys er notað:

- Ef þú ert með lifrarkvilla gæti lækinn ákveðið að breyta skammtinum eða hefja ekki meðferð með Skyclarys.
- Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem þú ert að taka, áður en þú byrjar á meðferð með Skyclarys.

Lækinn mun athuga lifrarstarfsemi þína og mæla kólesterólgildi áður en þú byrjar á meðferð með Skyclarys. Lækinn mun einnig athuga gildi BNP-peptíðs (natríumlosandi peptíð af B-gerð, blóðprufa til að athuga hvort um hjartakvilla sé að ræða) áður en þú byrjar að taka Skyclarys.

Leitið ráða hjá læknum á meðan Skyclarys er notað

Hafðu strax samband við lækinn ef þú finnur fyrir skyndilegri þyngdaraukningu, þrota á fótleggjum, öklum eða fótum eða mæði, meðan þú tekur Skyclarys, en þetta geta verið einkenni hjartakvilla. Lækinn mun ákveða meðferð og hvort halda eigi áfram meðferð með Skyclarys.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú færð einhver ofnæmisviðbrögð (ofnæmisviðbrögð eða viðbrögð sem líkjast ofnæmi og geta falið í sér kláðaútbrot og húðútbrot).

Lækinn mun taka blóðsýni meðan þú tekur Skyclarys. Þar á meðal verða tekin blóðsýni til að sjá hvernig lifrin starfar meðan þú tekur Skyclarys. Lækinn mun ákveða hvort hætta eigi meðferð með Skyclarys ef lifrarkvilli greinist. Lækinn mun einnig taka blóðprufur til að athuga kólesteról og gildi BNP-peptíðs eftir að þú byrjar að taka Skyclarys.

Láttu lækinn vita ef þú léttist meðan þú tekur Skyclarys.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 16 ára Skyclarys vegna þess að það hefur ekki enn verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Skyclarys

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að sum lyf geta haft áhrif á verkun Skyclarys. Skyclarys getur líka haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja.

Ákveðin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum af Skyclarys með því að auka magn Skyclarys í blóðinu. Sum þessara lyfja eru:

- ítrakónasól, flúkónasól og ketókónasól (sveppalyf sem notuð eru við ýmsum sveppasýkingum)
- cýklóspórín (lyf sem er notað eftir líffæraígræðslu)
- ciprófloxasín og claritrómýcín (sýklalyf notuð við bakteríusýkingum)
- flúvoxamín (þunglyndislyf úr flokki sértækra serótónín-endurupptökuhemla, SSRI-lyfja)

Ef lækinn ávísar einhverju af þessum lyfjum gæti hann minnkað skammtinn af Skyclarys til að koma í veg fyrir aukaverkanir þegar bæði lyfin eru tekin á sama tíma.

Ákveðin lyf geta minnkað verkun Skyclarys með því að minnka magn Skyclarys í blóðinu. Sum þessara lyfja eru:

- jóhannesarjurt (jurtalyf sem notað er við vægu þunglyndi)
- rífampicín (notað til meðferðar við berklum)
- carbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín og prímídón (notuð til meðferðar við flogaveiki)
- efavírens (lyf sem er notað við HIV-sýkingu)

Skyclarys getur minnkað verkun sumra annarra lyfja með því að minnka magn þeirra í blóðinu. Sum þessara lyfja eru:

- mídasólám (notað sem róandi lyf og til meðferðar við miklum æsingi)
- repaglíníð (lyf til að ná stjórn á sykursýki af gerð II)
- rósúvastatín (statínlyf notað til að minnka skaðlegar blóðfitur)

- hormónagetnaðarvarnir (getnaðarvörn sem notar hormóna til að koma í veg fyrir þungun, svo sem pillan, plástur og hringur)

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú tekur einhver lyf, sérstaklega þau sem eru nefnd hér að ofan, vegna þess að þau geta haft áhrif á verkun Skyclarys eða annarra lyfja.

Notkun Skyclarys með mat eða drykk

Ekki borða greipávöxt eða drekka greipsafa á meðan þú tekur Skyclarys.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð ætti ekki að taka Skyclarys. Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð meðan þú færð meðferð með Skyclarys.

Getnaðarvarnir

Notkun Skyclarys getur dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna. Þú verður að nota aðra gerð af getnaðarvörn, eins og lykkju án hormóna eða hindrandi getnaðarvörn eins og smökk. Nota verður örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Skyclarys stendur og í 28 daga eftir að meðferð með Skyclarys er hætt. Ráðfærðu þig við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Brjóstagið

Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Skyclarys stendur. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir þreytu eftir að þeir taka lyfið. Ef þú finnur fyrir þreytu eftir að þú tekur Skyclarys áttu ekki að aka eða nota vélar.

Skyclarys inniheldur hverfandi magn af natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Skyclarys

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 150 mg (3 hylki) einu sinni á sólarhring.

Notkun Skyclarys

- Taktu hylkin á tóman maga að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir máltíð.
- Taktu hylkin á um það bil sama tíma dags á hverjum degi.
- Gleyptu hylkin heil með glasi af vatni.
- Ef þú getur ekki gleypt hylkin heil skaltu opna þau og dreifa öllu innihaldinu á 2 matskeiðar af eplamauki. Þú verður að borða alla blöndu lyfsins og eplamauksins strax. Ekki geyma blönduna til að nota síðar.

Ef þú ert með lifrarkvilla gæti lækinn ákveðið að breyta skammtinum eða hefja ekki meðferð með Skyclarys.

Sum lyf geta valdið aukaverkunum þegar þau eru tekin á sama tíma og Skyclarys. Ef lækinn ávísar einhverjum af þeim lyfjum meðan þú ert að taka Skyclarys gæti hann minnkað skammtinn af Skyclarys til að koma í veg fyrir aukaverkanir þegar bæði lyfin eru tekin á sama tíma.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið venjulega skammtinn þinn **áttu ekki** að taka hylki til að bæta það upp. Taktu hylkin eins og venjulega daginn eftir.

Ef tekinn er stærri skammtur af Skylarys en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Skylarys en lækinn hefur ávísað skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Hafðu þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Skylarys

Ef gleymist að taka skammt af Skylarys á að taka næsta skammt eins og venjulega daginn eftir. **Ekki** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að taka.

Ef hætt er að nota Skylarys

Ekki hætta að taka lyfið nema lækinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir af Skylarys gætu verið eða gætu orðið alvarlegar

Láttu lækinn strax vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- meltingartruflanir. Þú gætir fengið einkenni eins og
 - ógleði
 - niðurgang
 - uppköst
 - kviðverk
 - þyngdartap

Láttu lækinn strax vita ef þú færð einhverjar af ofangreindum aukaverkunum.

Lækinn gæti sagt þér að blóðprufur sýni að þú sért með:

- aukið magn lifrarensíma í blóði (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- hækkað gildi BNP-peptíðs (merki um hjartakvilla); algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- breytingar á magni kólesteróls og þriglýseríða í blóði (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Lækinn mun ákveða meðferð og hvort halda eigi áfram meðferð með Skylarys.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af Skylarys

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- þreyta
- hálssærindi
- bakverkur
- vöðvakrampar
- flensa
- minnkuð matarlyst
- ofnæmi (ofnæmisviðbrögð eða viðbrögð sem líkjast ofnæmi og geta falið í sér kláðaútbrot og húðútbrot)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking
- tíðaverkir hjá konum (túrverkir)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Skyclarys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ef hylkið er opnað og lyfinu blandað saman við eplamauk verður að borða alla blönduna strax. Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Skyclarys“.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðirnar eru skemmdar eða innsigli hefur verið rofið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Skyclarys inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ómaveloxólón.
- Hvert hylki inniheldur 50 mg af ómaveloxólóni.
- Önnur innihaldsefni eru:
Innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða
Hylkisskel: hýprómellósi, titantvíoxíð (E171), Brilliant Blue FCF (E133) og gult járnnoxíð (E172)
Prentblek: gljálakk (E904) og titantvíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Skyclarys og pakkningastærðir

Skyclarys 50 mg hörð hylki eru með „RTA 408“ prentuðu með hvítu bleki á ógegnsæjan ljósgrænan botn og „50“ prentuðu með hvítu bleki á blátt lok.

Skyclarys 50 mg eru fáanleg í pakkningu sem inniheldur 90 hörð hylki og pakkningu með 3 glösum sem hvert inniheldur 90 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.