

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Skyclarys 50 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 50 mg omaveloksolon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Opak hard kapsel med "RTA 408" trykt med hvitt blekk på den lysegrønne hoveddelen og "50" trykt med hvitt blekk på den blå hetten. Lengden på kapslene (størrelse 0) er  $21,7 \pm 0,3$  mm, og den ytre diameteren til hetten er  $7,64 \pm 0,06$  mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Skyclarys er indisert til behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom fra og med 16 år og oppover.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med omaveloksolon bør innledes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av pasienter med Friedreichs ataksi.

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 150 mg omaveloksolon (3 harde kapsler à 50 mg) én gang daglig.

Legemiddel som går tapt ved oppkast skal ikke erstattes med en ekstra dose.

Dersom en dose blir glemt, skal neste dose tas som vanlig neste dag. Det skal ikke tas en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### *Doseendringer ved samtidig behandling*

Anbefalt dosering ved samtidig bruk av omaveloksolon med sterke eller moderate hemmere eller induktorer av cytokrom P450 (CYP) 3A4 er beskrevet i tabell 1 (se pkt. 4.4 og 4.5).

**Tabell 1: Anbefalte doseringsendringer for omaveloksolon ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere**

<b>Legemiddelklasse brukt samtidig</b>	<b>Anbefalt dosering</b>
Sterk CYP3A4-hemmer	Det anbefales å unngå samtidig bruk.  Dersom samtidig administrering ikke kan unngås: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dosen av Skyclarys reduseres til 50 mg én gang daglig med nøye overvåking for bivirkninger.</li><li>• Dersom det oppstår bivirkninger, skal samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere avbrytes.</li></ul>
Moderat CYP3A4-hemmer	Det anbefales å unngå samtidig bruk.  Dersom samtidig administrering ikke kan unngås: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dosen av Skyclarys reduseres til 100 mg én gang daglig med nøye overvåking for bivirkninger.</li><li>• Dersom det oppstår bivirkninger, reduseres dosen av Skyclarys ytterligere, til 50 mg én gang daglig.</li></ul>

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig ut fra alder (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Dosen skal reduseres til 100 mg én gang daglig med nøye overvåking for bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). En dosereduksjon til 50 mg én gang daglig bør vurderes dersom det oppstår bivirkninger.

Bruk av legemidlet skal unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Effekten av moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til omaveloksolon er ikke undersøkt (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Skyclarys hos barn og ungdom under 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

Omaveloksolon skal tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skyclarys kapsler skal svelges hele.

For pasienter som ikke kan svelge hele kapsler, kan Skyclarys kapsler åpnes og hele innholdet strøs over to spiseskjeer eplemos. Pasienter skal innta hele blandingen av legemiddel og mat umiddelbart etter tilberedning. Tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid. Blandingens skal ikke tas vare på til senere bruk (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Økte aminotransferaser

Behandling med omaveloksolon i kliniske studier med pasienter med Friedreichs ataksi har blitt forbundet med forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.8). Økte aminotransferaser med nivåer  $\geq 3$  ganger øvre grense for normalområdet (ULN) under behandlingen ble rapportert hos 29,4 % av pasientene, der maksimalverdier oppsto hos de fleste av pasientene i løpet av de første 12 ukene av behandlingen. Økninger som ble sett innledningsvis ble etterfulgt av en tendens mot normalisering.

ALAT, ASAT og bilirubin bør overvåkes før oppstart med omaveloksolon, månedlig i de 3 første månedene, og deretter regelmessig når det er klinisk indisert. Dersom ALAT eller ASAT øker til  $> 5$  x ULN, skal omaveloksolon seponeres umiddelbart og leverfunksjonstester gjentas så snart som mulig. Dersom unormale laboratorieverdier stabiliserer seg eller går tilbake, kan behandling med omaveloksolon gjenopptas. Dersom ALAT eller ASAT øker til  $> 3$  x ULN og bilirubin øker til  $> 2$  x ULN, skal omaveloksolon seponeres umiddelbart og leverfunksjonstester gjentas. Testing skal fortsettes etter behov. Når unormale laboratorieverdier stabiliseres eller går tilbake, kan behandling med Skyclarys gjenopptas og leverfunksjonen overvåkes så ofte det er egnet.

#### Legemiddelinteraksjoner

Omaveloksolon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 (se pkt. 5.2). Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere kan gi en betydelig økning i systemisk eksponering for omaveloksolon (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, bør dosereduksjon av omaveloksolon med overvåking vurderes (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av omaveloksolon og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer kan gi en betydelig reduksjon i eksponering for omaveloksolon (se pkt. 4.5), noe som kan redusere effekten av omaveloksolon. Pasienter som behandles med omaveloksolon bør rådes til å unngå samtidig bruk av CYP3A4-induktorer mens de tar omaveloksolon. Andre legemidler bør vurderes hvis det er mulig (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### Unormale lipider

Behandling med omaveloksolon er forbundet med økning i LDL (low density-lipoprotein)-kolesterol og reduksjon i HDL (high density-lipoprotein)-kolesterol. Lipidparametre bør evalueres før oppstart med omaveloksolon og overvåkes regelmessig under behandlingen. Unormale lipider bør håndteres i henhold til standard kliniske retningslinjer.

#### Økt B-type natriuretisk peptid (BNP)

Behandling med omaveloksolon er forbundet med økning i BNP, men uten samtidig økning i blodtrykk eller tilhørende hendelser med væskeoverbelastning eller kongestiv hjertesvikt. I studie 1 fikk totalt 13,7 % av pasienter behandlet med Skyclarys en økning i BNP fra baseline og en BNP over ULN (100 pg/ml), sammenlignet med 3,8 % av pasienter som fikk placebo. Forekomsten av forhøyet BNP over 200 pg/ml var 3,9 % hos pasienter behandlet med Skyclarys. Hvorvidt de økte BNP-verdiene i Studie 1 er relatert til Skyclarys eller hjertesykdom forbundet med Friedreichs ataksi, er uklart.

I en studie med en kjemisk beslektet forbindelse hos diabetiske pasienter med kronisk nyresykdom (CKD), ble det observert flere hendelser med hjertesvikt på grunn av væskeoverbelastning enn normalt hos pasienter med CKD stadium IV. BNP på  $> 200$  pg/ml ved baseline og tidlige sykehusinnleggelse

for kongestiv hjertesvikt ble funnet å være risikofaktorer for hjertesvikt blant pasienter som hadde CKD stadium IV, men ikke hos pasienter som hadde CKD stadium 3b.

Kardiomyopati og diabetes mellitus er vanlig hos pasienter med Friedreichs ataksi. BNP bør overvåkes før behandling og regelmessig under behandlingen. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt forbundet med væskeoverbelastning, som f.eks. plutselig vektøkning ( $\geq 1,4$  kg i løpet av én dag eller  $\geq 2,3$  kg i løpet av én uke), perifert ødem og kortpustethet. Hvis det oppstår tegn og symptomer på væskeoverbelastning, bør BNP (eller NT-proBNP) overvåkes og håndteres i henhold til standard kliniske retningslinjer. Behandling med Skyclarys bør avbrytes ved behandling av væskeoverbelastning. Dersom væskeoverbelastningen ikke kan kontrolleres tilstrekkelig, bør behandling med Skyclarys seponeres. Hyppigere overvåking av pasienter som nylig har vært innlagt på sykehus for væskeoverbelastning på grunn av underliggende kardiomyopati, diabetisk CKD stadium IV eller andre etiologier, anbefales på det sterkeste.

### Redusert kroppsvekt

Behandling med Skyclarys er forbundet med lett reduksjon i kroppsvekt. Pasienter bør rådes til å holde øye med vekten sin regelmessig. Pasienten skal evalueres ytterligere dersom det oppstår en uforklarlig eller klinisk signifikant vektreduksjon.

### Skyclarys inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Omaveloksolon er et CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere eller CYP3A4-induktorer vil påvirke farmakokinetikken til omaveloksolon.

### Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til omaveloksolon

#### *Sterke eller moderate CYP3A4-hemmere*

I en klinisk studie ga samtidig administrering av Skyclarys og itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, en økning i arealet under kurven ( $AUC_{0-inf}$ ) og maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) på henholdsvis ca. 4 ganger og 3 ganger. I en klinisk studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrering av verapamil (120 mg én gang daglig) en økning i AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis 1,24 ganger og 1,28 ganger. Verapamil er en kjent moderat CYP3A4-hemmer og hemmer av transportøren P-gp. Dersom samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, bør dosereduksjon av Skyclarys med overvåking vurderes (se pkt. 4.2 og 4.4). Noen eksempler på sterke og moderate CYP3A4-hemmere er klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, ciprofloksacin, ciklosporin, flukonazol og fluvoksamin.

Siden grapefrukt og grapefruktjuice er hemmere av CYP3A4, bør pasienter rådes til å unngå dette mens de bruker Skyclarys (se pkt. 4.4).

#### *Sterke eller moderate CYP3A4-induktorer*

Omaveloksolon er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av Skyclarys og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer kan gi en signifikant reduksjon i eksponering for omaveloksolon, noe som kan redusere effekten av Skyclarys. På grunn av potensielt tap av effekt bør pasienter som behandles med Skyclarys rådes til å unngå bruk av sterke eller moderate CYP3A4-induktorer mens de bruker Skyclarys, og andre legemidler bør vurderes hvis det er mulig. Noen eksempler på sterke eller moderate CYP3A4-induktorer er karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, prikkperikum (Johannesurt) og efavirenz.

## Effekt av omaveloksolon på andre legemidler

Følgende ble evaluert i kliniske studier med omaveloksolon 150 mg med friske forsøkspersoner:

### *CYP3A4-substrater*

AUC for midazolam, som er et CYP3A4-substrat, ble redusert med ca. 45 % ved samtidig administrering av omaveloksolon, noe som indikerer at omaveloksolon er en svak induktor av CYP3A4 og kan redusere eksponeringen for CYP3A4-substrater. Samtidig bruk av Skyclarys kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Pasienter bør rådes til å unngå samtidig bruk av kombinert hormonell prevensjon (dvs. p-piller, p-plaster, p-ring), implantater og piller som kun inneholder progestin (se pkt. 4.6).

### *CYP2C8-substrater*

AUC for repaglinid, som er et CYP2C8-substrat, ble redusert med ca. 35 % ved samtidig administrering av omaveloksolon, noe som indikerer at omaveloksolon er en svak induktor av CYP2C8 og kan redusere eksponeringen for CYP2C8-substrater.

### *BCRP-substrater*

AUC for rosuvastatin, som er et BCRP- og OATP1B1-substrat, ble redusert med ca. 30 % ved samtidig administrering av omaveloksolon, noe som indikerer at omaveloksolon er en svak induktor av BCRP og kan redusere eksponeringen for BCRP-substrater.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av omaveloksolon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3)

Skyclarys skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Pasienter skal bruke sikker prevensjon før oppstart av behandling med Skyclarys, under behandlingen og i 28 dager etter at behandlingen er avsluttet.

Skyclarys kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Pasienter bør rådes til å unngå samtidig bruk av kombinert hormonell prevensjon (dvs. p-piller, p-plaster, p-ring). Kvinner som bruker hormonell prevensjon bør gis råd om bruk av alternative prevensjonsmetoder (dvs. ikke-hormonelt intrauterint innlegg) eller ytterligere ikke-hormonell prevensjon (f.eks. kondom) ved samtidig bruk og i 28 dager etter avsluttet behandling med Skyclarys.

### Amming

Det er ingen data på at omaveloksolon finnes i morsmelk hos mennesker. Omaveloksolon er funnet i melk hos diegivende rotter og det er vist behandlingsrelaterte effekter hos avkommet (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skyclarys skal ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Det er ingen data på effekten av Skyclarys på fertilitet hos mennesker. Data fra dyr indikerte ingen redusert fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Omaveloksolon kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue kan oppstå etter administrasjon av omaveloksolon (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst forekommende bivirkningene som er observert med Skylarys er økt ALAT og hodepine (37,3 % for hver av dem), redusert vekt (34,0 %), kvalme (33,3 %), økt ASAT og fatigue (21,6 % for hver av dem), diaré (19,6 %), smerter i orofarynks (17,6 %), oppkast (15,7 %), rygg smerter, muskelspasmer og influensa (13,7 % for hver av dem) og redusert appetitt (11,8 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble observert i den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien med 51 pasienter som ble behandlet med Skylarys 150 mg/dag i 48 uker (median eksponering 0,92 pasientår) er listet opp i tabell 2 etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Utvalgte bivirkninger er beskrevet i mer detalj etter tabell 2.

**Tabell 2 Bivirkninger**

Organklassesystem	Foretrukket term	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influensa	Svært vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Svært vanlige
	Hypertriglyseridemi	Vanlige
	Økning i VLDL	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i orofarynks	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige
	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Smerter i øvre abdomen	Vanlige
	Abdominal smerter	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt ALAT	Svært vanlige
	Økt ASAT	Svært vanlige
	Økt GGT	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter	Svært vanlige
	Muskelspasmer	Svært vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Dysmenoré	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige
Undersøkelser	Økt BNP <sup>a</sup>	Vanlige
	Redusert vekt <sup>b</sup>	Svært vanlige

<sup>a</sup> Basert på vurdering av laboratorieundersøkelser med verdier  $> 200$  pg/ml.

<sup>b</sup> Basert på vekt målt på klinikken med et vekttap på  $\geq 5$  % under behandling.

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

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Gastrointestinale sykdommer*

Blant pasienter som ble behandlet med Skyclarys i den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien forekom kvalme hos 33,3 % av pasientene, diaré hos 19,6 % av pasientene, oppkast hos 15,7 % av pasientene, smerter i øvre abdomen hos 9,8 % av pasientene og abdominalsmerter hos 7,8 % av pasientene. Alle hendelser ble vurdert til å være av enten mild eller moderat alvorlighetsgrad, og 75,8 % av hendelsene oppsto i løpet av de første 12 ukene av behandlingen.

### *Økte aminotransferaser*

Blant pasienter som ble behandlet med Skyclarys i den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien, omfattet bivirkninger med økte aminotransferaser følgende: Økt ALAT hos 37,7 % av pasientene, økt ASAT hos 21,6 % av pasientene og økt gammaglutamyltransferase (GGT) hos 5,9 % av pasientene. Avbrudd i behandlingen på grunn av økte aminotransferaser forekom hos 11,8 % av alle pasienter som ble behandlet med Skyclarys. Hos én pasient (2 %) ble behandlingen seponert som følge av økte aminotransferaser per protokoll.

Hos pasienter som ble behandlet med Skyclarys var forekomsten av forhøyede nivåer av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  under behandling 29,4 %, der 15,7 % hadde forhøyede nivåer  $\geq 5 \times \text{ULN}$ . Forhøyede nivåer  $\geq 3 \times \text{ULN}$  var vanligvis forbigående og reversible, og 80 % av disse pasientene hadde maksimumsnivåer i løpet av de første 12 ukene av behandlingen. Ingen av disse pasientene hadde nivåer av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  under besøket der de ble tatt ut av studien. Gjennomsnittsverdier gikk vanligvis ned mot baseline ved fortsatt behandling eller etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter hadde samtidig forhøyet totalt bilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$ .

### *Økt BNP*

I den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien ble det observert forhøyede laboratorieverdier for BNP hos pasienter som ble behandlet med Skyclarys. Gjennomsnittlige BNP-verdier var forhøyet i uke 4 og forble forhøyet til utgangen av uke 48, med maksimale gjennomsnittlige forhøyede verdier i uke 24. Gjennomsnittlige BNP-verdier holdt seg under ULN ( $< 100 \text{ pg/ml}$ ). Totalt 13,7 % av pasienter som ble behandlet med Skyclarys hadde en økning i BNP fra baseline og en BNP over ULN ( $100 \text{ pg/ml}$ ), sammenlignet med 3,8 % av pasienter som fikk placebo. 3,9 % av pasientene hadde BNP-verdier som lå over  $200 \text{ pg/ml}$  mens de var under behandling. Behandlingen ble ikke seponert hos noen av pasientene på grunn av forhøyet BNP.

### *Unormale lipider*

Blant pasienter som ble behandlet med Skyclarys i den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien ble hypertriglyseridemi rapportert hos 3,9 % av pasientene, økning i VLDL (very low density-lipoprotein) hos 3,9 % av pasientene og hyperkolesterolemi hos 2,0 % av pasientene. I uke 48 økte gjennomsnittlig LDL med ca.  $25 \text{ mg/dl}$  i behandlingsgruppen som fikk Skyclarys, mens gjennomsnittlig HDL ble redusert med ca.  $5 \text{ mg/dl}$ . Etter seponering av Skyclarys gikk de gjennomsnittlige nivåene av LDL og HDL tilbake til baseline.

### *Redusert vekt*

I den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien ble redusert vekt rapportert hos 2,0 % av pasientene som fikk Skyclarys og 1,9 % av pasientene som fikk placebo. Ingen alvorlige bivirkninger eller seponering på grunn av redusert appetitt eller redusert vekt ble rapportert i noen av behandlingsgruppene.

Redusert vekt ble observert etter uke 24. Gjennomsnittlig vektreduksjon i forhold til baseline var  $1,35 \text{ kg}$  (SD  $3,585 \text{ kg}$ ) i Skyclarys-gruppen og gjennomsnittlig vektøkning i forhold til baseline var  $1,17 \text{ kg}$  (SD  $4,108 \text{ kg}$ ) i placebogruppen etter 48 ukers behandling. Blant pasientene med en baseline BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  på tvers av begge behandlingsgrupper (Skyclarys  $n=37$ , placebo  $n=37$ ), ble det observert en vektreduksjon på minst 5 % fra baseline hos 32,4 % av pasienter som ble behandlet med Skyclarys mot 2,7 % hos pasienter som fikk placebo.



## Pediatriisk populasjon

Basert på en evaluering av Skyclarys i randomiserte, placebokontrollerte studier, var sikkerhetsprofilen for Skyclarys hos pediatriske pasienter fra og med 16 år opptil 18 år (n=24) i samsvar med sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk antidot for Skyclarys. Pasienter som har tatt en overdose skal overvåkes nøye og gis egnet støttebehandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: [ennå ikke tildelt](#), ATC-kode: [ennå ikke tildelt](#)

#### Virkningsmekanisme

Den nøyaktige mekanismen for den terapeutiske effekten av omaveloksolon hos pasienter med Friedreichs ataksi, er ikke kjent. Det er vist at omaveloksolon aktiverer Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2)-signalveien *in vitro* og *in vivo* hos dyr og mennesker. Nrf2-signalveien er involvert i den cellulære responsen på oksidativt stress. Det foreligger vesentlige holdepunkter for at Nrf2-nivåer og -aktivitet er undertrykt i celler fra pasienter med Friedreichs ataksi.

#### Farmakodynamiske effekter

Omaveloksolon binder seg til Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), et protein som regulerer aktiviteten til Nrf2. Binding til Keap1 gjør nukleær translokasjon av Nrf2 og transkripsjon av dennes målgener mulig. I fibroblaster som ble isolert fra pasienter med Friedreichs ataksi, ble det vist at omaveloksolon gjenopprettet nivåene av Nrf2-protein og økte aktiviteten av Nrf2. Det ble vist at omaveloksolon også reduserte mitokondriell dysfunksjon og gjenopprettet redoksbalansen i disse cellene, og også i nevroner fra musemodeller for Friedreichs ataksi. Det var holdepunkter for farmakodynamisk aktivitet hos pasienter som ble behandlet med omaveloksolon, med doseavhengige endringer i produktene av Nrf2-målgener, serumferritin og GGT, i doseområdet fra 20 mg til 300 mg. Pasienter som fikk omaveloksolon 160 mg hadde vanligvis den største økningen fra baseline for disse serummarkørene.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Skyclarys ble evaluert som en behandling for Friedreichs ataksi i to deler av en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (Studie 1 (NCT02255435, EudraCT 2015-002762-23)) og i en pågående, åpen forlengelse av Studie 1.

#### *Studie 1 Del 2*

Studie 1 Del 2 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie for å evaluere sikkerhet og effekt av Skyclarys hos pasienter med Friedreichs ataksi med behandling i 48 uker. Totalt 103 pasienter, inkludert 24 ungdommer, ble randomisert (1:1) til å få Skyclarys 150 mg/dag (N=51)

eller placebo (N=52). Pasienter ble ekskludert fra Studie 1 dersom de hadde BNP-nivåer > 200 pg/ml før de gikk inn i studien, eller hadde hatt klinisk signifikant venstresidig hjertesykdom og/eller klinisk signifikant hjertesykdom, med unntak av mild til moderat kardiomyopati forbundet med Friedreichs ataksi. I tillegg ble pasienter ekskludert fra Studie 1 dersom de hadde hatt klinisk signifikant leversykdom (f.eks. fibrose, cirrhose, hepatitt) eller klinisk relevante avvik i laboratorieprøver ved screening, inkludert ALAT og/eller ASAT > 1,5 ganger ULN, bilirubin > 1,2 ganger ULN, alkalisk fosfatase > 2 ganger ULN eller albumin < nedre grense for normalområdet (LLN). Randomiseringen ble stratifisert etter status for pes cavus. Pes cavus-populasjonen ble definert som populasjonen med tap av lateral støtte, og en pasient tilhørte denne gruppen dersom lyset fra en lommelykt kunne ses under fotbuen når pasienten var barføtt og støttet vekten på foten. Det primære effektendepunktet var endring i skår for mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) sammenlignet med placebo ved uke 48 for pasienter uten pes cavus (dvs. det fulle analysesettet, n=82). mFARS er et klinisk evalueringsverktøy for evaluering av pasientfunksjon som består av fire områder til vurdering av bulbær funksjon, koordinering av øvre ekstremiteter, koordinering av nedre ekstremiteter og stabilitet i stående stilling. mFARS har en maksimal skår på 99, der en lavere mFARS-skår betyr lettere fysisk svekkelse. I det fulle analysesettet var 53,7 % menn. Gjennomsnittlig alder da pasientene gikk inn i studien var 23,9 år, og gjennomsnittlig debutalder for Friedreichs ataksi var 15,5 år. mFARS-skår og FA-ADL (Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living)-skår ved baseline var henholdsvis 39,83 poeng og 10,29 poeng. Gjennomsnittlig repetert lengde for GAA1 var 714,8. 92,7 % av pasientene var ambulatoriske på tidspunktet da de gikk inn i studien, 37,8 % hadde en sykehistorie med kardiomyopati og 2,4 % hadde en sykehistorie med diabetes mellitus.

Behandling med Skyclarys ga en signifikant forbedring i mFARS-skår, med en minste kvadraters gjennomsnittlig differanse på -2,40 (standardfeil 0,956) i forhold til placebo (p=0,0141) (tabell 3). For alle komponenter i mFARS-evalueringen, inkludert evnen til å svelge (bulbær), koordinering av øvre ekstremiteter, koordinering av nedre ekstremiteter og stabilitet i stående stilling, ble det vist bedre effekt for Skyclarys enn for placebo.

**Tabell 3 Studie 1 Del 2: mFARS-resultater (det fulle analysesettet)**

	Skyclarys (N=40)	Placebo (N=42)
<b>Total mFARS</b>		
Baseline		
n	40	42
Gjennomsnitt (SD)	40,94 (10,393)	38,77 (11,026)
Uke 48		
n	34	41
Gjennomsnitt (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Uke 48 Endring fra baseline		
LS-gjennomsnitt (SE)	-1,55 (0,689)	0,85 (0,640)
LS gjennomsnittlig differanse (SE)	-2,40 (0,956)	-
p-verdi vs. placebo	0,0141	

Forkortelser: LS=least squares (minste kvadraters); mFARS= modified Friedreich's Ataxia Rating Scale.

Merk: mFARS-skår kan gå fra 0 til 99 poeng. For hver del av mFARS er minimumsskåren 0. Maksimal skår for hver del er som følger: 11 poeng for bulbær funksjon, 36 poeng for koordinering av øvre ekstremiteter, 16 poeng for koordinering av nedre ekstremiteter og 36 poeng for stabilitet i stående stilling.

For hele den randomiserte populasjonen (N=103), som inkluderte alle pasienter uavhengig av pes cavus-status, ga Skyclarys forbedrede mFARS-skår i forhold til placebo, med en minste kvadraters gjennomsnittlig differanse på -1,93 (standardfeil 0,895) (nominell p=0,0342).

I eksplorative undergruppeanalyser viste punktestimater for endring i mFARS en konsistent bedre effekt av Skyclarys i forhold til placebo på tvers av undergrupper basert på alder ved baseline, ambulatorisk status og repetert lengde for GAA1 (tabell 4).

**Tabell 4 Studie 1 Del 2: Endring i mFARS ved uke 48 i undergrupper (det fulle analysesettet)**

Undergruppe	Minste kvadraters gjennomsnittlig differanse <sup>a</sup> (95 % KI)	P-verdi
Alder		
< 18 år (n=20)	-4,16 (-8,43, 0,12)	0,0565
≥ 18 år (n=62)	-1,60 (-3,78, 0,58)	0,1485
GAA1 repetert lengde ≥ 675		
Ja (n=39)	-4,27 (-6,96, -1,57)	0,0025
Nei (n=28)	-1,94 (-5,19, 1,31)	0,2355
Ambulatorisk status		
Ikke-ambulatorisk (n=6)	-4,57 (-11,42, 2,27)	0,1867
Ambulatorisk (n=76)	-2,19 (-4,22, -0,17)	0,0344

Forkortelser: KI=konfidensintervall; GAA1 repetert lengde=lengde på repeterte trinukleotider i GAA1-allelet som består av en guanin og to adenin; mFARS=modified Friedreich's Ataxia Rating Scale.

<sup>a</sup> Minste kvadraters gjennomsnittlig differanse er Skyclarys – placebo.

Selv om Studie 1 ikke hadde styrke til å påvise en forskjell i de sekundære hovedendepunktene, Patient Global Impression of Change (PGIC) og Clinical Global Impression of Change (CGIC), var skårene for PGIC og CGIC ved uke 48 numerisk forbedret hos pasienter som ble behandlet med Skyclarys i forhold til placebo i den primære analysepopulasjonen (minste kvadraters (LS) gjennomsnittlig differanse for PGIC= -0,43, LS gjennomsnittlig differanse for CGIC= -0,13). I tillegg resulterte behandling av pasienter med Skyclarys i numerisk forbedrede skår for FA-ADL i forhold til placebo, med en LS gjennomsnittlig differanse på -1,30 poeng (standardfeil=0,629).

I en propensitetsmatchede post hoc-analyser av langsiktig åpen behandling med Skyclarys hadde pasienter behandlet med Skyclarys lavere mFARS-skår etter 3 år, sammenlignet med en matchet gruppe med et naturlig sykdomsforløp. Denne eksplorative analysen bør tolkes med forsiktighet gitt begrensningene i dataene som ble innsamlet utenfor en kontrollert studie, og kan derfor være påvirket av konfunderende faktorer.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Skyclarys i den pediatrike populasjonen i alderen fra 2 år opptil 16 år ved Friedreichs ataksi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Omaveloksolon ble absorbert etter peroral administrering til friske, fastende forsøkspersoner, og maksimal plasmakonsentrasjon ble vanligvis observert 7 til 14 timer etter dosen. Pasienter med Friedreichs ataksi viste en 2,3 ganger raskere absorpsjon av omaveloksolon enn fastende, friske forsøkspersoner.

Samtidig inntak av et måltid med høyt fettinnhold resulterte i en liten økning (1,15 ganger) i arealet under kurven for plasmakonsentrasjon vs. tid fra tid 0 ekstrapolert til uendelig ( $AUC_{0-inf}$ ), men forårsaket en 4,5 gangers økning i  $C_{max}$  sammenlignet med fastende tilstand. Det anbefales at Skyclarys tas uten mat.

$C_{max}$  og  $AUC_{0-inf}$  for omaveloksolon var omtrent de samme enten kapselinnholdet ble strødd over eplemos eller ble administrert som intakte kapsler. Median tid til oppnådd  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) for omaveloksolon ble forkortet fra 10 timer til 6 timer når legemidlet ble strødd over eplemos (se pkt. 4.2).

Absolutt eller relativ biotilgjengelighet for omaveloksolon har ikke blitt fastslått.

### Linearitet/ikke-linearitet

Total plasmaeksposering for omaveloksolon (AUC) økte på en doseavhengig og doseproporsjonal måte, men  $C_{max}$  økte på en mindre enn doseproporsjonal måte hos friske, fastende forsøkspersoner.

### Distribusjon

97 % av omaveloksolon er bundet til proteiner i humant plasma. Omaveloksolon viser lav til moderat membranpermeabilitet. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er 7361 liter (105 liter/kg).

### Biotransformasjon

Etter administrering av en enkeltdose [ $^{14}C$ ]-omaveloksolon til friske, mannlige forsøkspersoner, ble det funnet at omaveloksolon ble eliminert ved metabolisering via CYP3A4 til en serie med 30 metabolitter, hvorav 7 metabolitter ble kvantifisert og identifisert. Metabolittene M22 og M17 var hovedmetabolitter i plasma som sto for henholdsvis 18,6 % og 10,9 % av total radioaktivitet i plasma. De andre metabolittene var mindre viktige, hver av dem sto for mindre enn 10 % av total radioaktivitetseksponering i plasma. Ingen av metabolittene har farmakologisk aktivitet av betydning.

### Eliminasjon

Etter administrering av en enkeltdose radiomerket omaveloksolon til friske, mannlige forsøkspersoner, ble ca. 92,5 % av den radioaktive dosen gjenvunnet i løpet av en 528 timers innsamlingsperiode: 92,4 % via feces og 0,1 % via urinen. Hovedandelen (90,7 %) av den administrerte dosen ble gjenfunnet i feces innen 96 timer etter administrering.

Gjennomsnittlig tilsynelatende plasmaclearance for omaveloksolon er 109 liter/time og gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid i plasma er 58 timer (32-94 timer).

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

#### *Effekt av alder, kjønn og kroppsvekt på farmakokinetikken til omaveloksolon*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at verken alder (16-71 år), kjønn eller kroppsvekt har noen klinisk effekt av betydning på farmakokinetikken til omaveloksolon, og ingen dosejusteringer basert på disse faktorene er nødvendig.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser bekreftet at estimerte verdier for glomerulær filtrasjonshastighet på  $\geq 63$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> ikke hadde noen signifikant effekt på farmakokinetikken til omaveloksolon. Effekten av moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til omaveloksolon er ikke kjent.

### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos forsøkspersoner med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B og C) var clearance for omaveloksolon redusert, noe som resulterte i høyere plasmaeksposering for omaveloksolon. Forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon viste opptil 65 % økning i AUC og 83 % økning i  $C_{max}$ , sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon var AUC for omaveloksolon 117 % høyere enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Det er imidlertid begrenset mengde data på forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) var det ingen endring i AUC og kun 29 % økning i  $C_{max}$ . Anbefalt dosering for pasienter med nedsatt leverfunksjon er beskrevet i pkt. 4.2.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet.

Ut fra en rekke mutagenitetstester *in vitro* og *in vivo* anses omaveloksolon å ha lav gentoksisitet. Omaveloksolon var ikke karsinogent i en seksmåneders karsinogenitetsstudie hos rasH2-mus opptil doser tilsvarende ca. 14,6 og 54,5 ganger (hos henholdsvis hanner og hunner) maksimal anbefalt human dose (MHRD) og systemisk eksponering (AUC) hos pasienter med Friedreichs ataksi.

Prekliniske data viste toksisitet forbundet med omaveloksolon. Hos rotter ble det observert irreversibel nyreskade (multifokal renal tubulær degenerasjon/regenerasjon sammen med proteinuri) ved klinisk relevante dosenivåer for rotter etter 28 dager med daglig peroral eksponering i opptil 6 måneder. Videre ble det sett reversibel hyperplasi i mage-tarmkanalen (formage, øsofagus, larynks) hos rotter og apekatter allerede etter 28 dagers administrering, opptil 6 eller 9 måneder hos henholdsvis rotter og apekatter. Hos en hannrotte fra høydosegruppen ble plateepitelhyperplasi etter 6 måneders administrering forbundet med et plateepitelkarsinom i den ikke-glandulære og den glandulære magen.

#### Fertilitet og tidlig embryoutvikling

Omaveloksolon, administrert som orale doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag til hannrotter i 28 dager før paring og gjennom hele paringsperioden og til hunnrotter fra 14 dager før paring og gjennom hele paringsperioden og opptil dag 7 av drektigheten, endret ikke fertiliteten hos verken hanner eller hunner. Det forekom imidlertid tap av embryo før og etter implantasjon, resorpsjoner, og en nedgang i antall levedyktige embryoer ved en dose tilsvarende ca. 6 ganger maksimal anbefalt human dose (MHRD) basert på systemisk eksponering. Det forekom ingen effekt på pre- og postimplantasjonstap ved doser tilsvarende ca. 2 ganger MHRD basert på systemisk eksponering.

#### Embryoføtal utvikling

I en embryoføtal toksisitetsstudie hos rotter ble det ikke påvist toksisitet hos mordyret eller embryoføtale abnormaliteter ved en oral dose tilsvarende ca. 6 ganger MHRD basert på systemisk eksponering. Det ble imidlertid observert postimplantasjonstap, resorpsjoner samt nedgang i antall levedyktige fostre, størrelse på kull og føtal kroppsvekt hos rotter ved doser med eksponeringsnivåer på 19 ganger MHRD. Embryoføtal vurdering hos kanin viste toksisitet hos mordyret som ble forbundet med tidlige fødsler og avbrutt drektighet samt lav føtal kroppsvekt ved dosenivåer tilsvarende eksponeringer lavere (0,7 ganger) enn ved MHRD. I samme studie ble det imidlertid ikke observert noen føtale misdannelser ved ca. 1,4 ganger MHRD basert på systemisk eksponering.

#### Pre- og postnatal utvikling

I en pre- og postnatal undersøkelse hos rotter ble administrering av omaveloksolon med doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag under organogenesen til og med diegivingen forbundet med en økning i prosentandelen kull med dødfødte avkom, redusert overlevelse av førstegenerasjons avkom og redusert gjennomsnittlig kroppsvekt hos avkom. Redusert reproduksjonsfunksjon ( redusert gjennomsnittlig antall corpora lutea og implantasjonssteder) ble observert hos F1-hunner, og forsinket seksuell modning ble observert hos F1-hanner ved dosenivåer på ca. 6 ganger MHRD basert på systemisk eksponering. Ingen bivirkninger ble observert ved doser på ca. 2 ganger MHRD basert på systemisk eksponering. Doseavhengige økninger i plasmakonsentrasjoner av omaveloksolon ble observert hos avkom, på grunn av utskillelse av omaveloksolon i melk. Effektene hadde direkte sammenheng med eksponering for omaveloksolon.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnhold

Pregelatinisert maisstivelse  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
KrySSKarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Kapselskall

Hypromellose  
Titandioksid (E 171)  
Briljantblå FCF (E 133)  
Gult jernoksid (E 172)

#### Blekk

Skjellakk (E 904)  
Titandioksid (E 171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Bokser av høytetthetspolyetylen med barnesikret lokk av polypropylen med induksjonsforseglet folie.

Pakningsstørrelse med 90 kapsler.

Pakningsstørrelse med 270 (3 pakninger à 90) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Reata Ireland Limited  
Block A, George's Quay Plaza  
George's Quay  
Dublin 2  
D02 E440 Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE ENKELTPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg harde kapsler  
omaveloksolon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 50 mg omaveloksolon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Reata Ireland Limited  
Block A, George's Quay Plaza  
George's Quay  
Dublin 2  
D02 E440 Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1786/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Skyclarys 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE, PAKNING MED 3 BOKSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg harde kapsler  
omaveloksolon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 50 mg omaveloksolon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

270 (3 pakninger à 90) harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Reata Ireland Limited  
Block A, George's Quay Plaza  
George's Quay  
Dublin 2  
D02 E440 Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1786/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Skyclarys 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKS (ALLE PAKNINGER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Skyclarys 50 mg harde kapsler  
omaveloksolon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 50 mg omaveloksolon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 harde kapsler.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Reata Ireland Limited  
Block A, George's Quay Plaza  
George's Quay  
Dublin 2  
D02 E440 Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Skyclarys 50 mg harde kapsler** omaveloksolon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Skyclarys er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Skyclarys
3. Hvordan du bruker Skyclarys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Skyclarys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Skyclarys er og hva det brukes mot**

##### **Hva er Skyclarys?**

Skyclarys inneholder virkestoffet omaveloksolon, som aktiverer et bestemt protein, Nrf2, i kroppen din.

##### **Hva brukes Skyclarys til?**

Skyclarys brukes til å behandle voksne og ungdom fra og med 16 år som har Friedreichs ataksi, en neurodegenerativ bevegelsesykdom. Friedreichs ataksi er en sjelden, arvelig sykdom der skade på nervesystemet ditt øker gradvis og gjør at du får problemer med å bevege deg.

##### **Hvordan virker Skyclarys?**

Proteinet som kalles Nrf2 har en viktig rolle i kroppen ved at det tar seg av oksidativt stress (en tilstand som kan skade cellene i kroppen) og beskytter mot neurodegenerative sykdommer. Hos pasienter med Friedreichs ataksi er aktiviteten til Nrf2 redusert. Skyclarys aktiverer Nrf2 slik at det kan håndtere oksidativt stress.

I en klinisk studie skåret pasientene som fikk behandling med Skyclarys bedre på tester av neurologisk funksjon enn pasienter som ble behandlet med et inaktivt stoff.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Skyclarys**

**Bruk ikke Skyclarys** dersom du er allergisk overfor omaveloksolon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## Advarsler og forsiktighetsregler

### Snakk med lege før du bruker Skylarys:

- Dersom du har problemer med leveren kan det hende legen velger å endre dosen eller la være å starte behandling med Skylarys.
- Fortell legen om alle legemidler du tar før du starter med Skylarys.

Legen vil sjekke hvor godt leveren din fungerer og måle kolesterolnivået ditt før du starter med Skylarys. Legen vil også sjekke nivået ditt av BNP (B-type natriuretisk peptid, en blodprøve for hjerteproblemer) før du begynner å bruke Skylarys.

### Snakk med lege før du bruker Skylarys

Kontakt lege umiddelbart hvis du får plutselig vektøkning, hevelse i bein, ankler eller føtter, eller opplever kortpustethet. Dette kan være tegn eller symptomer på hjerteproblemer mens du tar Skylarys. Legen vil bestemme hvilken behandling du trenger og om du skal fortsette med Skylarys.

Legen vil ta blodprøver mens du tar Skylarys. Dette omfatter blodprøver for å se hvordan leveren din fungerer mens du tar Skylarys. Legen vil avgjøre om du skal slutte å ta Skylarys hvis du får leverproblemer. Etter at du har startet med Skylarys vil legen også ta andre blodprøver for å sjekke kolesterol og BNP.

Si fra til legen hvis du går ned i vekt mens du bruker Skylarys.

### Barn og ungdom

Skylarys skal ikke gis til barn og ungdom under 16 år fordi legemidlet ikke har blitt undersøkt i denne pasientgruppen.

### Andre legemidler og Skylarys

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi enkelte legemidler kan påvirke hvordan Skylarys virker. Skylarys kan også påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker.

Enkelte legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Skylarys ved å øke nivået av Skylarys i blodet. Noen av disse legemidlene er:

- itrakonazol, flukonazol eller ketokonazol (legemidler mot sopp som brukes til behandling av en rekke soppinfeksjoner)
- ciklosporin (et legemiddel som brukes etter organtransplantasjon)
- ciprofloksacin eller klaritromycin (antibiotika som brukes ved bakterieinfeksjoner)
- fluvoksamin (et legemiddel mot depresjon som kalles en selektiv seretoninreopptakshemmer (SSRI))

Hvis legen forskriver noen av disse legemidlene, kan det hende dosen med Skylarys bør reduseres for å hindre at det oppstår bivirkninger når du tar begge legemidlene samtidig.

Enkelte legemidler kan redusere effekten av Skylarys ved å redusere mengden Skylarys i blodet.

Noen av disse legemidlene er:

- prikkperikum (også kalt Johannesurt, et plantebasert middel som brukes ved lett depresjon)
- rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (brukes til behandling av epilepsi)
- efavirenz (legemiddel som brukes ved hiv)

Skylarys kan redusere effekten av enkelte andre legemidler ved å redusere mengden av disse legemidlene i blodet. Noen av disse legemidlene er:

- midazolam (brukes som beroligende legemiddel og til behandling av alvorlig uro)
- repaglinid (et legemiddel som brukes for å kontrollere diabetes type II)
- rosuvastatin (et statin som brukes til å redusere skadelige fettstoffer)
- hormonell prevensjon (en type prevensjon med hormoner til å hindre graviditet, f.eks. p-pille, p-plaster eller p-ring)

**Snakk med lege** dersom du bruker andre legemidler, spesielt de som er nevnt ovenfor, fordi de kan påvirke hvordan Skylarys og andre legemidler virker.

#### **Inntak av Skylarys sammen med mat og drikke**

Unngå å spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du bruker Skylarys.

#### **Graviditet**

Du bør ikke ta Skylarys dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Si fra til legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du får behandling med Skylarys.

#### **Prevensjon**

Bruk av Skylarys kan redusere effekten av hormonell prevensjon. Du bør bruke en annen prevensjonsmetode, f.eks. ikke-hormonelt livmorinnlegg (intrauterint innlegg, spiral) eller barriereprevensjon, f.eks. kondom. Du bør bruke sikker prevensjon under behandling med Skylarys og i 28 dager etter at behandlingen med Skylarys er avsluttet. Snakk med lege om hvilken prevensjon som er best egnet for deg.

#### **Amming**

Du må ikke amme barnet ditt mens du får behandling med Skylarys. Det er ukjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Noen pasienter kan føle seg trette etter å ha tatt dette legemidlet. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg trett etter å ha tatt Skylarys.

#### **Skylarys inneholder en ubetydelig mengde natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

### **3. Hvordan du bruker Skylarys**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 150 mg (3 kapsler) én gang daglig.

#### **Slik tar du Skylarys**

- Ta kapslene på tom mage minst én time før eller to timer etter at du har spist.
- Ta kapslene til omtrent samme tid hver dag.
- Svelg kapslene hele med et glass vann.
- Hvis du ikke kan svelge kapslene hele, åpne dem og strø hele innholdet over 2 spiseskjeer med eplemos. Du må spise hele blandingen med eplemos/legemiddel umiddelbart etter at du har tilberedt den. Blandingens med eplemos/legemiddel skal ikke oppbevares for senere bruk.

Dersom du har problemer med leveren kan det hende legen velger å endre dosen eller la være å starte behandling med Skylarys.

Noen legemidler kan gi bivirkninger når de tas samtidig med Skylarys. Hvis legen forskriver noen av disse legemidlene mens du tar Skylarys, kan det hende legen reduserer dosen med Skylarys for å hindre at det oppstår bivirkninger når du tar begge legemidlene samtidig.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt den vanlige dosen din, skal du **ikke ta** nye kapsler for å erstatte dosen. Ta kapslene som vanlig neste dag.

### **Dersom du tar for mye av Skyclarlys**

Kontakt lege umiddelbart dersom du tar mer Skyclarlys enn det legen har forskrevet. Ta med deg dette pakningsvedlegget.

### **Dersom du har glemt å ta Skyclarlys**

Dersom du glemmer å ta en dose Skyclarlys, skal neste dose tas som vanlig neste dag. Du skal **ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Skyclarlys**

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet med mindre legen sier det. Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen av bivirkningene som kan oppstå ved bruk av Skyclarlys kan være eller kan bli alvorlige**

**Kontakt lege umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- fordøyelsesproblemer. Du kan få symptomer som
  - kvalme
  - diaré
  - oppkast
  - magesmerter
  - nedgang i vekt

Snakk med lege hvis du har noen av disse bivirkningene.

Ut fra blodprøvene dine kan legen fortelle deg at du har:

- høye nivåer av leverenzymmer i blodet (svært vanlige, forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)
- økt BNP (et stoff som kan vise om du har hjerteproblemer) (vanlige, forekommer hos opptil 1 av 10 personer)
- endringer i kolesterol og triglyserider i blodet (vanlige, forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

Legen vil bestemme hvilken behandling du trenger og om du bør fortsette med Skyclarlys.

### **Andre mulige bivirkninger som kan oppstå ved bruk av Skyclarlys**

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- tretthet
- sår hals
- ryggsmarter
- muskelspasme
- influensa
- nedsatt matlyst

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon (betennelse i urinveiene, UVI)
- menstruasjonsmerter hos kvinner (menstruasjonskramper)

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Skyclarlys**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hvis kapselen åpnes og innholdet blandes med eplemos, må du spise hele blandingen med eplemos/legemiddel umiddelbart etter at du har tilberedt den. Se avsnitt 3, “Slik tar du Skyclarlys”.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller det er tegn på at den har blitt tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Skyclarlys**

- Virkestoff er omaveloksolon.
- Hver kapsel inneholder 50 mg omaveloksolon.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold:* pregelatinisert maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, silika (kolloidal vannfri)
  - Kapselskall:* hypromellose, titandioksid (E 172), briljantblå FCF (E 133), gult jernoksid (E 172)
  - Blekk:* skjellakk (E 904), titandioksid (E 171)

### **Hvordan Skyclarlys ser ut og innholdet i pakningen**

Skyclarlys 50 mg harde kapsler er laget av en ugjennomsiktig lysegrønn hoveddel med “RTA 408” trykt med hvitt blekk, og en blå hette med “50” trykt med hvitt blekk.

Skyclarlys 50 mg finnes i en pakning med 90 harde kapsler og i en pakning med 3 bokser, der hver boks inneholder 90 harde kapsler.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Reata Ireland Limited  
Block A, George’s Quay Plaza  
George’s Quay  
Dublin 2  
D02 E440  
Irland

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: +36 (1) 899 9883

**Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

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



**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer. Detaljert informasjon om dette legemidlet er også tilgjengelig på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).