

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skyclarys 50 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ομαβελοξολόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Αδιαφανές σκληρό καψάκιο με το «RTA 408» τυπωμένο με λευκό μελάνι στο ανοιχτοπράσινο σώμα και το «50» τυπωμένο με λευκό μελάνι στο μπλε κάλυμμα. Τα καψάκια (μεγέθους 0) έχουν μήκος $21,7 \pm 0,3$ mm και η εξωτερική διάμετρος του καλύμματος είναι $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Skyclarys ενδείκνυται για τη θεραπεία της αταξίας του Friedreich σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με ομαβελοξολόνη πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με αταξία του Friedreich.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg ομαβελοξολόνης (3 σκληρά καψάκια των 50 mg έκαστο) μία φορά την ημέρα.

Η απώλεια φαρμάκου λόγω έμεσης δεν πρέπει να αντικαθίσταται με πρόσθετη δόση.

Εάν μια δόση παραλειφθεί, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως συνήθως την επόμενη ημέρα. Δεν πρέπει να ληφθεί διπλή δόση για να αναπληρωθεί μια δόση που παραλείφθηκε.

Τροποποιήσεις δόσης λόγω συγχωρηγούμενης θεραπείας

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για ταυτόχρονη χρήση της ομαβελοξολόνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς ή επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 περιγράφονται στον Πίνακα 1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δοσολογίας της ομαβελοξολόνης με ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A4

Κατηγορία Συγχορηγούμενου Φαρμάκου	Σύσταση για τη Δοσολογία
Ισχυρός αναστολέας του CYP3A4	Συνιστάται να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί: • Μειώστε τη δοσολογία του Skyclarys σε 50 mg μία φορά την ημέρα με στενή παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. • Εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να διακόπτεται.
Μέτριος αναστολέας του CYP3A4	Συνιστάται να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί: • Μειώστε τη δοσολογία του Skyclarys σε 100 mg μία φορά την ημέρα με στενή παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. • Εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, μειώστε περαιτέρω τη δοσολογία του Skyclarys σε 50 mg μία φορά την ημέρα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B κατά Child-Pugh), η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 100 mg μία φορά την ημέρα με στενή παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης σε 50 mg μία φορά την ημέρα.

Η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της μέτριας και της βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skyclarys σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Η ομαβελοξολόνη θα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Τα καψάκια Skyclarys θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπιούν ολόκληρα καψάκια, τα καψάκια Skyclarys μπορούν να ανοιχθούν και ολόκληρο το περιεχόμενό τους να διασπαρεί σε 2 κουταλιές της σούπας πουρέ μήλου. Οι ασθενείς πρέπει να καταναλώνουν όλο το μείγμα φαρμάκου/τροφής αμέσως, με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό. Το μείγμα δεν πρέπει να φυλάσσεται για μελλοντική χρήση (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αύξηση των αμινοτρανσφερασών

Η θεραπεία με ομαβελοξολόνη σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς με αταξία του Friedreich έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (βλ. παράγραφο 4.8). Αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών κατά τη θεραπεία $\geq 3 \times$ το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN) αναφέρθηκαν στο 29,4% των ασθενών, με τις μέγιστες τιμές να σημειώνονται στην πλειονότητα των ασθενών κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι αρχικές αυξήσεις ακολουθήθηκαν από μια τάση προς κανονικοποίηση.

Η ALT, η AST και η χολερυθρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της ομαβελοξολόνης, μηνιαίως κατά τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και περιοδικά από εκεί κι έπειτα, όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε $> 5 \times$ το ULN, η ομαβελοξολόνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας να επαναληφθούν το συντομότερο δυνατόν. Εάν οι ανωμαλίες στις εργαστηριακές εξετάσεις σταθεροποιηθούν ή υποχωρήσουν, η χορήγηση της ομαβελοξολόνης μπορεί να ξεκινήσει ξανά. Εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε $> 3 \times$ το ULN και η χολερυθρίνη αυξηθεί σε $> 2 \times$ το ULN, η ομαβελοξολόνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας να επαναληφθούν. Οι εξετάσεις θα πρέπει να συνεχίζονται όπως απαιτείται. Όταν οι ανωμαλίες στις εργαστηριακές εξετάσεις σταθεροποιηθούν ή υποχωρήσουν, η χορήγηση του Skyclarys μπορεί να ξεκινήσει ξανά, με κατάλληλη συχνότητα παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η ομαβελοξολόνη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συστηματική έκθεση στην ομαβελοξολόνη (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ομαβελοξολόνης με παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της ομαβελοξολόνης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στην ομαβελοξολόνη (βλ. παράγραφο 4.5), κάτι που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ομαβελοξολόνης. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ομαβελοξολόνη θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A4 για όσο καιρό λαμβάνουν ομαβελοξολόνη. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Ανωμαλίες των λιπιδίων

Η θεραπεία με ομαβελοξολόνη έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στη χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και μειώσεις στη χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL). Οι παράμετροι των λιπιδίων θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη χορήγησης της ομαβελοξολόνης και θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι

ανωμαλίες των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αύξηση του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (BNP)

Η θεραπεία με ομαβελοξολόνη έχει συσχετιστεί με αυξήσεις του BNP, αλλά χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή συσχετιζόμενα συμβάντα υπερφόρτωσης με υγρά ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Στη Μελέτη 1, συνολικά το 13,7% των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys είχαν αύξηση από την αρχική τιμή στο BNP, και BNP πάνω από το ULN (100 pg/ml), σε σύγκριση με το 3,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της αύξησης του BNP πάνω από τα 200 pg/ml ήταν 3,9% στους ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys. Δεν είναι σαφές το εάν οι αυξήσεις του BNP στη Μελέτη 1 σχετίζονται με το Skyclarys ή με καρδιοπάθεια συσχετιζόμενη με την αταξία του Friedreich.

Σε μια μελέτη με σχετική ένωση σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), παρατηρήθηκε υπερβολικός αριθμός συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας λόγω υπερφόρτωσης με υγρά μεταξύ των ασθενών με XNN σταδίου IV. Μια αρχική τιμή του BNP > 200 pg/ml και προηγούμενη νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια μεταξύ των ασθενών που είχαν XNN σταδίου IV, αλλά όχι μεταξύ των ασθενών που είχαν XNN σταδίου 3β.

Η μυοκαρδιοπάθεια και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι συχνά στους ασθενείς με αταξία του Friedreich. Το BNP θα πρέπει να παρακολουθείται πριν τη θεραπεία και περιοδικά κατά τη διάρκειά της. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που συσχετίζεται με υπερφόρτωση με υγρά, όπως η ξαφνική αύξηση του σωματικού βάρους ($\geq 1,4$ kg σε 1 ημέρα ή $\geq 2,3$ kg σε 1 εβδομάδα), το περιφερικό οίδημα και η δύσπνοια. Εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα υπερφόρτωσης με υγρά, το BNP (ή NT-proBNP) θα πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κλινικές οδηγίες. Η θεραπεία με το Skyclarys θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης της υπερφόρτωσης με υγρά. Εάν η υπερφόρτωση με υγρά δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί κατάλληλα, η θεραπεία με το Skyclarys θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Ανάλογα με την κλινική κρίση, συνιστάται εντόνως η συχνότερη παρακολούθηση των ασθενών με πρόσφατη νοσηλεία για υπερφόρτωση με υγρά λόγω υποκείμενης μυοκαρδιοπάθειας, διαβητική XNN σταδίου IV ή άλλες αιτιολογίες.

Μείωση σωματικού βάρους

Η θεραπεία με το Skyclarys έχει συσχετιστεί με ήπιες μειώσεις του σωματικού βάρους. Συστήστε στους ασθενείς να παρακολουθούν τακτικά το σωματικό τους βάρος. Αξιολογήστε περαιτέρω τον ασθενή εάν παρουσιαστεί ανεξήγητη ή κλινικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Skyclarys συσχετίζεται με κίνδυνο για αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης και του εξανθήματος (βλ. παράγραφο 4.8). Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 51 ασθενείς υπό θεραπεία με Skyclarys 150 mg/ημέρα για 48 εβδομάδες, η συχνότητα των συμβάντων υπερευαισθησίας ήταν πολύ συχνή ($\geq 1/10$). Όλα τα συμβάντα ήταν μη σοβαρά και όλα τα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε συμμετέχοντες που λάμβαναν ομαβελοξολόνη ήταν ήπια σε βαρύτητα. Ο μέσος χρόνος έως την εκδήλωση για την ομάδα της ομαβελοξολόνης ήταν 135 ημέρες (ελάχιστος: 3 ημέρες, μέγιστος: 360 ημέρες, διάμεσος: 95 ημέρες). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης και του εξανθήματος, έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά και σε άλλες κλινικές δοκιμές. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχει αναφερθεί μία σοβαρή περίπτωση υπερευαισθησίας στο φάρμακο, ενώ όλα τα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε άλλες κλινικές δοκιμές ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Εάν παρουσιαστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, θα πρέπει να ξεκινήσουν τα κατάλληλα μέτρα, εάν χρειαστεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας.

Το Skyclarys περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ομαβελοξολόνη είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4. Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 ή επαγωγέων του CYP3A4 θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική μελέτη, η συγχορήγηση του Skyclarys με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 4 φορές και 3 φορές, αντίστοιχα. Σε μια κλινική μελέτη με υγιή άτομα, η συγχορήγηση της βεραπαμίλης (120 mg μία φορά την ημέρα) αύξησε την AUC και τη C_{max} κατά 1,24 φορές και 1,28 φορές, αντίστοιχα. Η βεραπαμίλη είναι ένας γνωστός μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας του μεταφορέα P-gr. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας του Skyclarys με παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Κάποια παραδείγματα ισχυρών και μέτριων αναστολέων του CYP3A4 είναι η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η σιπροφλοξασίνη, η κυκλοσπορίνη, η φλουκοναζόλη και η φλουβοξαμίνη.

Καθώς το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι αναστολείς του CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να τα αποφεύγουν για όσο καιρό λαμβάνουν το Skyclarys (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Σε μια κλινική μελέτη, η συγχορήγηση της ομαβελοξολόνης με εφαιβιρένζη, έναν μέτριο επαγωγέα του CYP3A4, μείωσε την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 49% και 38%, αντίστοιχα. Λόγω δυνητικής απώλειας της αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς που λαμβάνουν Skyclarys θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν τη χρήση ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 για όσο καιρό λαμβάνουν το Skyclarys και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών. Κάποια παραδείγματα ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η πριμιδόνη, η ριφαμπικίνη, το βαλσαμόχορτο και η εφαιβιρένζη.

Επίδραση της ομαβελοξολόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Τα ακόλουθα αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ομαβελοξολόνη 150 mg σε υγιή άτομα:

Υποστώματα του CYP3A4

Η AUC της μιδαζολάμης, ενός υποστώματος του CYP3A4, μειώθηκε κατά περίπου 45% όταν συγχορηγήθηκε με ομαβελοξολόνη, υποδεικνύοντας ότι η ομαβελοξολόνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και μπορεί να μειώσει την έκθεση σε υποστώματα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση με το Skyclarys μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Συμβουλευστε τους ασθενείς να αποφεύγουν την ταυτόχρονη χρήση με συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. χάπι, επίθεμα, δακτύλιος), εμφυτεύματα και χάπια που περιέχουν μόνο προγεστίνη (βλ. παράγραφο 4.6).

Υποστώματα του CYP2C8

Η AUC της ρεπαγλινίδης, ενός υποστώματος του CYP2C8, μειώθηκε κατά περίπου 35% όταν συγχορηγήθηκε με ομαβελοξολόνη, υποδεικνύοντας ότι η ομαβελοξολόνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP2C8 και μπορεί να μειώσει την έκθεση σε υποστώματα του CYP2C8.

Υποστρώματα της BCRP

Η AUC της ροσουβαστατίνης, ενός υποστρώματος της BCRP και του OATP1B1, μειώθηκε κατά περίπου 30% όταν συγχορηγήθηκε με ομαβελοξολόνη, υποδεικνύοντας ότι η ομαβελοξολόνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας της BCRP και μπορεί να μειώσει την έκθεση σε υποστρώματα της BCRP.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ομαβελοξολόνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Skyclarys δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Skyclarys, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Skyclarys μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Συμβουλευτείτε τις ασθενείς να αποφεύγουν την ταυτόχρονη χρήση με συνδυαστικά ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. χάπι, επίθεμα, δακτύλιος). Συμβουλευτείτε τις γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά να χρησιμοποιούν μια εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδο (π.χ. μη ορμονικό ενδομήτριο σύστημα) ή πρόσθετο μη ορμονικό αντισυλληπτικό (π.χ. προφυλακτικά) κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή του Skyclarys.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία της ομαβελοξολόνης στο ανθρώπινο γάλα. Η ομαβελοξολόνη ήταν παρούσα στο γάλα αρουραίων που θήλαζαν και οδήγησε σε σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στους απογόνους (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο νεογέννητο βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Skyclarys δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Skyclarys στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα δεδομένα από ζώα δεν κατέδειξαν μείωση της γονιμότητας των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ομαβελοξολόνη μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά από τη χορήγηση ομαβελοξολόνης ενδέχεται να παρουσιαστεί κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Skyclarys είναι αυξημένη ALT και κεφαλαλγία (37,3% έκαστη), σωματικό βάρος μειωμένο (34,0%), ναυτία (33,3%), αυξημένη AST και κόπωση (21,6% έκαστη), διάρροια (19,6%), στοματοφαρυγγικό άλγος (17,6%), έμετος (15,7%), οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί και γρίπη (13,7% έκαστη) και μειωμένη όρεξη (11,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 51 ασθενείς υπό θεραπεία με Skyclarys 150 mg/ημέρα για 48 εβδομάδες

(διάμεση έκθεση 0,92 ασθενοέτη) παρατίθενται στον Πίνακα 2 ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Μετά τον Πίνακα 2, περιγράφονται περαιτέρω επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 2 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη	Πολύ συχνές
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης και του εξανθήματος ^α	Πολύ συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές
	Υπερτριγλυκεριδαμία	Συχνές
	Αυξημένη λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Στοματοφαρυγγικό άλγος	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Έμετος	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένη ALT	Πολύ συχνές
	Αυξημένη AST	Πολύ συχνές
	Αυξημένη γ-GT	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές
	Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Δυσμηνόρροια	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένο BNP (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο) ^β	Συχνές
	Σωματικό βάρος μειωμένο ^γ	Πολύ συχνές

^α Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά με άγνωστη συχνότητα.

^β Βάσει εργαστηριακών αξιολογήσεων με τιμές > 200 pg/ml.

^γ Βάσει μέτρησης του σωματικού βάρους στην κλινική με απώλεια βάρους κατά τη θεραπεία $\geq 5\%$.

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B, γ-GT = γ-γλουταμυλτρανσφεράση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γαστρεντερικές διαταραχές

Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, παρουσιάστηκε ναυτία στο 33,3% των ασθενών, διάρροια στο 19,6% των ασθενών, έμετος στο 15,7% των ασθενών, άλγος άνω κοιλιακής χώρας στο 9,8% των ασθενών και κοιλιακό άλγος στο 7,8% των ασθενών. Όλα τα συμβάντα αξιολογήθηκαν ως ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα και το 75,8% των συμβάντων παρουσιάστηκαν εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας.

Αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών

Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων αμινοτρανσφερασών περιλάμβαναν τα ακόλουθα: αυξημένη ALT στο 37,3% των ασθενών, αυξημένη AST στο 21,6% των ασθενών και αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (γ-GT) στο 5,9% των ασθενών. Προσωρινές διακοπές της θεραπείας λόγω αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών σημειώθηκαν στο 11,8% όλων των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys. Ένας ασθενής (2%) διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αύξησης των αμινοτρανσφερασών σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Στους ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys, η επίπτωση των αυξήσεων της ALT ή της AST κατά τη θεραπεία $\geq 3 \times$ το ULN ήταν 29,4%, με το 15,7% να παρουσίασε αυξήσεις $\geq 5 \times$ το ULN. Οι αυξήσεις $\geq 3 \times$ το ULN ήταν γενικά παροδικές και αναστρέψιμες, με το 80% αυτών των ασθενών να παρουσιάζουν τα μέγιστα επίπεδα εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε επίπεδα ALT ή AST $\geq 3 \times$ το ULN στην επίσκεψη αποχώρησης. Οι μέσες τιμές γενικά μειώθηκαν προς την αρχική τιμή με τη θεραπεία να συνεχίζεται ή μετά από προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν είχε ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης $> 1,5 \times$ το ULN.

Αύξηση του BNP

Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις εργαστηριακές αξιολογήσεις του BNP σε ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys. Οι μέσες τιμές του BNP ήταν αυξημένες την Εβδομάδα 4, και παρέμειναν αυξημένες έως την Εβδομάδα 48, με μέγιστες μέσες αυξήσεις την Εβδομάδα 24. Οι μέσες τιμές του BNP παρέμειναν κάτω από το ULN (< 100 pg/ml). Συνολικά το 13,7% των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys είχαν αύξηση από την αρχική τιμή στο BNP, και BNP πάνω από το ULN (100 pg/ml), σε σύγκριση με το 3,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το 3,9% των ασθενών είχαν τιμές BNP που ξεπερνούσαν τα 200 pg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν σημειώθηκε καμία οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω αύξησης του BNP.

Ανωμαλίες των λιπιδίων

Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, αναφέρθηκε υπερτριγλυκεριδαιμία στο 3,9% των ασθενών, αυξημένη λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας στο 3,9% των ασθενών και υπερχοληστερολαιμία στο 2,0% των ασθενών. Την Εβδομάδα 48, στην ομάδα θεραπείας με Skyclarys η μέση LDL αυξήθηκε κατά περίπου 25 mg/dl και η μέση HDL μειώθηκε κατά περίπου 5 mg/dl. Μετά από διακοπή του Skyclarys, τα μέσα επίπεδα της LDL και της HDL επέστρεψαν στις αρχικές τιμές.

Σωματικό βάρος μειωμένο

Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, αναφέρθηκε μείωση σωματικού βάρους για το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys και το 1,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε καμία από τις ομάδες θεραπείας δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω μειωμένης όρεξης ή λόγω μείωσης του σωματικού βάρους.

Μείωση σωματικού βάρους παρατηρήθηκε μετά την Εβδομάδα 24. Η μέση μείωση σωματικού βάρους σε σχέση με την αρχική τιμή ήταν 1,35 kg (SD 3,585 kg) στην ομάδα του Skyclarys και η μέση μείωση σωματικού βάρους σε σχέση με την αρχική τιμή ήταν 1,17 kg (SD 4,108 kg) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας. Μεταξύ όλων των ασθενών με αρχική

τιμή ΔΜΣ < 25 kg/m² και στις δύο ομάδες θεραπείας (Skyclarys, n = 37, εικονικό φάρμακο, n = 37), απώλεια σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 5% από την αρχική τιμή παρατηρήθηκε στο 32,4% των ασθενών που λάμβαναν Skyclarys έναντι 2,7% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει αξιολόγησης του Skyclarys σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, το προφίλ ασφάλειας του Skyclarys σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 16 έως κάτω των 18 ετών (n = 24) ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Skyclarys. Σε ασθενείς στους οποίους σημειώνεται υπερδοσολογία, παρακολουθήστε στενά και παράσχετε κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX25

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ομαβελοξολόνη ασκεί τη θεραπευτική της επίδραση σε ασθενείς με αταξία του Friedreich δεν είναι γνωστός. Η ομαβελοξολόνη έχει φανεί ότι ενεργοποιεί το μονοπάτι του Πυρηνικού παράγοντα 2, τύπου παράγοντα 2 προερχόμενου από ερυθροειδή κύτταρα (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, Nrf2*) *in vitro* και *in vivo* σε ζώα και ανθρώπους. Το μονοπάτι Nrf2 συμμετέχει στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό στρες. Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία για το ότι τα επίπεδα και η ενεργότητα του Nrf2 καταστέλλονται στα κύτταρα από ασθενείς με αταξία του Friedreich.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ομαβελοξολόνη προσδένεται στην Kelch τύπου ECH-σχετιζόμενη πρωτεΐνη 1 (Kear1), μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει την ενεργότητα του Nrf2. Η πρόσδεση στην Kear1 επιτρέπει τη μετατόπιση του Nrf2 στον πυρήνα και τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων του. Σε ινοβλάστες απομονωμένους από ασθενείς με αταξία του Friedreich, η ομαβελοξολόνη φάνηκε να αποκαθιστά τα επίπεδα της πρωτεΐνης Nrf2 και να αυξάνει την ενεργότητα της Nrf2. Η ομαβελοξολόνη φάνηκε επίσης να αμβλύνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και να αποκαθιστά την οξειδοαναγωγική ισορροπία σε αυτά τα κύτταρα, καθώς και σε νευρώνες από μοντέλα ποντικού με αταξία του Friedreich. Στοιχεία φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ομαβελοξολόνη, με δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στα παράγωγα των γονιδίων-στόχων του Nrf2, τη φερριτίνη και τη γ-GT ορού, στο εύρος δόσεων από 20 mg έως 300 mg. Οι ασθενείς που λάμβαναν ομαβελοξολόνη 160 mg γενικά έδειξαν τη μέγιστη αύξηση από την αρχική τιμή σε αυτούς τους δείκτες του ορού.

Επίδραση της ομαβελοξολόνης στο διάστημα QT

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη TQTc 3 κατευθύνσεων σε υγιή άτομα, η ομαβελοξολόνη και οι κύριοι μεταβολίτες της (M17 και M22), μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντική παράταση του QTc, καθώς η εκτίμηση του άνω ορίου του αμφίπλευρου ΔΕ 90% ήταν κάτω από τον κανονιστικό ουδό ανησυχίας των 10 msec. Η μέση C_{max} της ομαβελοξολόνης των 319,4 ng/ml στη μελέτη ήταν 4,5 φορές η προβλεπόμενη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης (71,5 ng/ml) σε ασθενείς με αταξία του Friedreich, και καλύπτει το χειρότερο σενάριο κλινικής έκθεσης της κατά 4,5 φορές αύξησης της C_{max} εάν η ομαβελοξολόνη χορηγείται με τροφή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Skyclarys αξιολογήθηκαν ως θεραπεία για την αταξία του Friedreich σε δύο μέρη μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (Μελέτη 1 [NCT02255435, EudraCT 2015-002762-23]) και σε μια εν εξελίξει επέκταση ανοιχτής επισήμανσης της Μελέτης 1.

Μελέτη 1 Μέρος 2

Η Μελέτη 1 Μέρος 2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Skyclarys σε ασθενείς με αταξία του Friedreich για 48 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά 103 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων 24 εφήβων τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στο Skyclarys 150 mg/ημέρα (N = 51) ή το εικονικό φάρμακο (N = 52). Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη Μελέτη 1 εάν είχαν επίπεδα BNP > 200 pg/ml πριν από την ένταξη στη μελέτη ή ιστορικό κλινικά σημαντικής αριστερής καρδιακής νόσου ή/και κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου, με εξαίρεση την ήπια έως μέτρια μυοκαρδιοπάθεια που συσχετίζεται με την αταξία του Friedreich. Επίσης, οι ασθενείς αποκλείονταν από τη Μελέτη 1 εάν είχαν ιστορικό κλινικά σημαντικής ηπατικής νόσου (π.χ. ίνωση, κίρρωση, ηπατίτιδα) ή κλινικά σημαντικών αποκλίσεων στις εργαστηριακές εξετάσεις κατά τη διαλογή, συμπεριλαμβανομένων ALT ή/και AST > 1,5 φορές το ULN, χολερυθρίνης > 1,2 φορές το ULN, αλκαλικής φωσφατάσης > 2 φορές το ULN ή λευκωματίνης < κατώτατο όριο του φυσιολογικού (LLN). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει της κατάστασης ως προς την κοίλοποδια. Ως πληθυσμός κοίλοποδιας ορίστηκε ο πληθυσμός που είχε απώλεια πλευρικής στήριξης και προσδιορίστηκε με βάση το εάν το φως ενός φακού γινόταν ορατό κάτω από την ποδική καμάρα του ασθενούς ενώ αυτός ήταν ξυπόλητος και σε κατάσταση φόρτισης του ποδός. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή της βαθμολογίας στην τροποποιημένη Κλίμακα Αξιολόγησης της Αταξίας του Friedreich (mFARS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 48 για ασθενείς χωρίς κοίλοποδια (δηλαδή, το πλήρες σύνολο ανάλυσης [FAS], n = 82). Η κλίμακα mFARS είναι ένα εργαλείο κλινικής αξιολόγησης για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ασθενούς, το οποίο αποτελείται από 4 τομείς προς αξιολόγηση της προμηκικής λειτουργίας, του συντονισμού άνω άκρων, του συντονισμού κάτω άκρων και της σταθερότητας στην όρθια θέση. Η κλίμακα mFARS έχει ως μέγιστη βαθμολογία το 99, όπου η χαμηλότερη βαθμολογία mFARS υποδεικνύει λιγότερη σωματική δυσλειτουργία. Στο FAS, το 53,7% ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία ήταν τα 23,9 έτη κατά την ένταξη στη μελέτη και η μέση ηλικία εκδήλωσης της αταξίας του Friedreich ήταν τα 15,5 έτη. Η αρχική τιμή των βαθμολογιών στην κλίμακα mFARS και στην κλίμακα Δραστηριοτήτων της Καθημερινότητας με την αταξία του Friedreich (FA-ADL) ήταν 39,83 και 10,29 μονάδες, αντίστοιχα. Το μέσο μήκος επαναλήψεων στο GAA1 ήταν 714,8. Κατά την ένταξη στη μελέτη, το 92,7% των ασθενών ήταν κινητικοί, το 37,8% είχε ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας και το 2,4% είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Η θεραπεία με Skyclarys βελτίωσε σημαντικά τις βαθμολογίες mFARS, με διαφορά μέσων τιμών βάσει ελαχίστων τετραγώνων -2,41 (τυπικό σφάλμα 0,955) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (p = 0,0138) (Πίνακας 3). Όλοι οι τομείς της αξιολόγησης mFARS, συμπεριλαμβανομένων της ικανότητας κατάποσης (προμηκική λειτουργία), του συντονισμού άνω άκρων, του συντονισμού κάτω άκρων και της σταθερότητας σε όρθια θέση, ήταν ευνοϊκοί για το Skyclarys σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3 Μελέτη 1 Μέρος 2: Αποτελέσματα mFARS (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Εικονικό φάρμακο (N = 42)
Συνολική mFARS		
Αρχική βαθμολογία		
n	40	42
Μέση τιμή (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Εβδομάδα 48		
n	34	41
Μέση τιμή (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Μεταβολή από την αρχική τιμή την Εβδομάδα 48		
Μέση τιμή LS (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Διαφορά Μέσων τιμών LS (SE)	-2,41 (0,955)	-
Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου	0,0138	

Συντομογραφίες: FAS = Πλήρες Σύνολο Ανάλυσης, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, mFARS = τροποποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της αταξίας του Friedreich.

Σημείωση: Οι βαθμολογίες mFARS μπορούν να κυμαίνονται από 0 έως 99 μονάδες. Σε κάθε ενότητα της κλίμακας mFARS, η ελάχιστη βαθμολογία είναι το 0. Η μέγιστη βαθμολογία για κάθε ενότητα έχει ως εξής: 11 μονάδες για την Προμηκική Λειτουργία, 36 μονάδες για τον Συντονισμό Άνω Άκρων, 16 μονάδες για τον Συντονισμό Κάτω Άκρων και 36 μονάδες για τη Σταθερότητα στην Όρθια Θέση.

Στον Πληθυσμό Όλων των Τυχαιοποιημένων Ατόμων (N = 103), που περιλάμβανε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς την κοίλοποδία, το Skyclarys βελτίωσε τις βαθμολογίες mFARS σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με διαφορά μέσων τιμών βάσει ελαχίστων τετραγώνων -1,94 (τυπικό σφάλμα 0,894) (ονομαστική p = 0,0331).

Σε διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων, οι σημειακές εκτιμήσεις για μεταβολές στη βαθμολογία mFARS ευνοούσαν σταθερά το Skyclarys σε σχέση με το εικονικό φάρμακο εντός των υποομάδων που βασίζονταν στην ηλικία κατά την έναρξη, την κατάσταση ως προς την κινητικότητα κατά την έναρξη και το μήκος των επαναλήψεων στο GAA1 κατά την έναρξη (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 Μελέτη 1 Μέρος 2: Μεταβολή στη βαθμολογία mFARS την Εβδομάδα 48 σε υποομάδες (FAS)

Υποομάδα	Διαφορά Μέσων τιμών Ελαχίστων Τετραγώνων ^a (ΔΕ 95%)	Τιμή p
Ηλικία		
< 18 ετών (n = 20)	-4,21 (-8,48, 0,06)	0,0532
≥ 18 ετών (n = 62)	-1,59 (-3,77, 0,58)	0,1486
Μήκος επαναλήψεων στο GAA1 ≥ 675		
Ναι (n = 39)	-4,27 (-6,96, -1,58)	0,0024
Όχι (n = 28)	-1,95 (-5,20, 1,29)	0,2325
Κατάσταση ως προς την κινητικότητα		
Μη περιπατητικοί (n = 6)	-4,57 (-11,41, 2,27)	0,1864
Περιπατητικοί (n = 76)	-2,20 (-4,22, -0,18)	0,0336

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, FAS = Πλήρες Σύνολο Ανάλυσης, μήκος επαναλήψεων στο GAA1 = μήκος των επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων στο αλληλόμορφο GAA1 που αποτελείται από 1 γουανίνη και 2 αδενίνες, mFARS = τροποποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της αταξίας του Friedreich.

^a Η διαφορά μέσων τιμών βάσει ελαχίστων τετραγώνων είναι Skyclarys - εικονικό φάρμακο.

Παρότι η Μελέτη 1 δεν είχε ισχύ ώστε να ανιχνεύσει διαφορά στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, οι βαθμολογίες στην κλίμακα Συνολικής Εντύπωσης του Ασθενούς για τη Μεταβολή (PGIC) και στην κλίμακα Κλινικής Συνολικής Εντύπωσης για τη Μεταβολή (CGIC) την Εβδομάδα 48 ήταν

αριθμητικά βελτιωμένες σε ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό κύριας ανάλυσης (διαφορά μέσων τιμών βάσει ελαχίστων τετραγώνων [LS] στην κλίμακα PGIC = -0,43, διαφορά μέσων τιμών LS στην κλίμακα CGIC = -0,13). Επίσης, η θεραπεία των ασθενών με το Skyclarys οδήγησε σε αριθμητικά βελτιωμένες βαθμολογίες FA-ADL σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με διαφορά μέσων τιμών LS -1,30 μονάδες (τυπικό σφάλμα = 0,629).

Σε μια post hoc, κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης της μακροχρόνιας θεραπείας ανοιχτής επισημάνσης με το Skyclarys, οι ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες mFARS στα 3 έτη, σε σύγκριση με μια ομάδα αντίστοιχων χαρακτηριστικών με φυσική πορεία της νόσου. Αυτή η διερευνητική ανάλυση θα πρέπει να ερμηνεύεται με επιφύλαξη, δεδομένων των περιορισμών που ενείχε η συλλογή δεδομένων εκτός ελεγχόμενης μελέτης, τα οποία μπορεί να υπόκεινται σε συγχυτικούς παράγοντες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Skyclarys στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 16 ετών στη θεραπεία της αταξίας του Friedreich (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ομαβελοξολόνη απορροφήθηκε μετά την από στόματος χορήγηση σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται κατά κανόνα 7 έως 14 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι ασθενείς με αταξία του Friedreich κατέδειξαν 2,3 φορές ταχύτερη απορρόφηση της ομαβελοξολόνης σε σχέση με τα υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας.

Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε μικρή αύξηση (1,15 φορές) στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως στο πλάσμα έναντι χρόνου, από τον χρόνο 0 με παρέκταση έως το άπειρο (AUC_{0-inf}), αλλά προκάλεσε αύξηση κατά 4,5 φορές στη C_{max} σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Συνιστάται το Skyclarys να λαμβάνεται χωρίς τροφή.

Η C_{max} και η AUC_{0-inf} της ομαβελοξολόνης ήταν παρόμοιες, είτε το περιεχόμενο των καψακίων είχε διασπαρεί σε πούρε μήλου είτε τα καψακία είχαν χορηγηθεί άθικτα. Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της C_{max} (t_{max}) της ομαβελοξολόνης συντομεύθηκε από περίπου 10 ώρες σε 6 ώρες όταν το περιεχόμενο διασπάρθηκε σε πούρε μήλου (βλ. παράγραφο 4.2).

Η απόλυτη ή σχετική βιοδιαθεσιμότητα της ομαβελοξολόνης δεν έχει προσδιοριστεί.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συνολική έκθεση στην ομαβελοξολόνη στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο και με αναλογικό προς τη δόση τρόπο, αλλά η C_{max} αυξήθηκε λιγότερο από αναλογικά προς τη δόση σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η ομαβελοξολόνη προσδένεται κατά 97% στην πρωτεΐνη στο πλάσμα του ανθρώπου. Η ομαβελοξολόνη εμφανίζει χαμηλή έως μέτρια διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 7.361 l (105 l/kg).

Βιομετασχηματισμός

Μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση ομαβελοξολόνης ραδιοσημασμένης με άνθρακα-14 που χορηγήθηκε σε υγιή άρρενα άτομα, η ομαβελοξολόνη διαπιστώθηκε ότι αποβάλλεται με μεταβολισμό

από το CYP3A4 με τη μορφή μιας σειράς 30 μεταβολιτών, από τους οποίους ποσοτικοποιήθηκαν και αναγνωρίστηκαν 7 μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες M22 και M17 ήταν οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα, οι οποίοι αντιπροσώπευαν το 18,6% και το 10,9% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, αντίστοιχα. Οι άλλοι μεταβολίτες ήταν ελάσσονες, με τον καθένα να αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% της συνολικής έκθεσης στη ραδιενέργεια στο πλάσμα. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν είχε σημαντική φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση ραδιοσημασμένης ομαβελοξολόνης που χορηγήθηκε σε υγιή άρρενα άτομα, περίπου το 92,5% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός μιας περιόδου συλλογής 528 ωρών: το 92,4% μέσω των κοπράνων και το 0,1% μέσω των ούρων. Το μεγαλύτερο μέρος (90,7%) της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα εντός 96 ωρών μετά τη χορήγηση.

Η μέση φαινόμενη κάθαρση της ομαβελοξολόνης στο πλάσμα είναι 109 l/hr και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι 58 ώρες (32-94 ώρες).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης
Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας (16-71 ετών), του φύλου ή του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης και δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης βάσει αυτών των παραγόντων.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι οι τιμές εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης ≥ 63 ml/min/1,73 m² δεν είχαν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης. Η επίδραση της μέτριας ή βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ομαβελοξολόνης είναι άγνωστη.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B και C κατά Child-Pugh), η κάθαρση της ομαβελοξολόνης ήταν μειωμένη, με αποτέλεσμα την υψηλότερη έκθεση στην ομαβελοξολόνη στο πλάσμα. Τα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία παρουσίασαν έως και 65% αύξηση στην AUC και 83% αύξηση στη C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, η AUC για την ομαβελοξολόνη ήταν αυξημένη κατά 117% σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, τα δεδομένα από άτομα με βαριά ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A κατά Child-Pugh), δεν υπήρχε μεταβολή στην AUC και μόνο μια αύξηση 29% στη C_{max}. Η συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Βάσει ενός πάνελ εξετάσεων μεταλλαξιγένεσης *in vitro* και *in vivo*, η ομαβελοξολόνη θεωρείται ότι έχει χαμηλό δυναμικό γονοτοξικής δράσης. Η ομαβελοξολόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μια μελέτη καρκινογόνου δράσης 6 μηνών σε ποντικούς rasH2, έως και σε δόσεις που αντιστοιχούσαν περίπου σε 14,6 και 54,5 φορές, σε αρσενικά και θηλυκά αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MHRD) και τη συστηματική έκθεση (AUC) σε ασθενείς με αταξία του Friedreich.

Τα προκλινικά δεδομένα φανέρωσαν τοξικότητες σχετιζόμενες με την ομαβελοξολόνη. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν ευρήματα μη αναστρέψιμης νεφρικής βλάβης (πολυεστιακή εκφύλιση/αναγέννηση νεφρικών σωληναρίων συνοδευόμενη από πρωτεϊνουρία) σε κλινικά σημαντικά επίπεδα δόσης στους αρουραίους μετά από 28 ημέρες καθημερινής από στόματος έκθεσης έως και για 6 μήνες. Επίσης, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμα ευρήματα υπερπλασίας του γαστρεντερικού σωλήνα (προστόμαχος, οισοφάγος, λάρυγγας) σε αρουραίους και πιθήκους ήδη μετά από 28 ημέρες χορήγησης δόσης, για έως και 6 ή 9 μήνες χορήγησης στους αρουραίους και τους πιθήκους, αντίστοιχα. Σε έναν αρσενικό αρουραίο από την ομάδα υψηλής δόσης στη χορήγηση για 6 μήνες, η υπερπλασία του πλακώδους επιθηλίου συσχετίστηκε με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με τη συμμετοχή του μη αδενικού και του αδενικού τμήματος του στομάχου.

Γονιμότητα και πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Η ομαβελοξολόνη, χορηγούμενη σε από στόματος δόσεις των 1, 3 και 10 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς αρουραίους για 28 ημέρες πριν το ζευγάρωμα και καθ' όλη την περίοδο του ζευγαρώματος, και σε θηλυκούς αρουραίους από τις 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα, καθ' όλη τη διάρκεια του ζευγαρώματος και μέχρι την ημέρα 7 της κυοφορίας, δεν μετέβαλε τη γονιμότητα στα αρσενικά ή τα θηλυκά. Ωστόσο, προέκυψε απώλεια εμβρύου πριν και μετά την εμφύτευση, απορροφήσεις, και μια μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων στη δόση που αντιστοιχούσε σε περίπου 6 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MHRD) βάσει συστηματικής έκθεσης. Δεν προέκυψαν επιδράσεις στην απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση σε περίπου 2 φορές την MHRD βάσει συστηματικής έκθεσης.

Ανάπτυξη εμβρύου

Σε μια μελέτη τοξικότητας στο έμβρυο σε αρουραίους, δεν ανιχνεύθηκε τοξικότητα των μητέρων ή ανωμαλίες στα έμβρυα στους αρουραίους σε από στόματος δόση που αντιστοιχούσε σε περίπου 6 φορές την MHRD βάσει συστηματικής έκθεσης. Ωστόσο, σε δόσεις που επιτύγχαναν επίπεδα έκθεσης 19 φορές την MHRD, παρατηρήθηκε στους αρουραίους απώλεια μετά την εμφύτευση, απορροφήσεις, καθώς και μειώσεις στον αριθμό των βιώσιμων κυμημάτων, στο μέγεθος της τοκετοομάδας και στο σωματικό βάρος των κυμημάτων. Η αξιολόγηση των εμβρύων σε κουνέλια κατέδειξε τοξικότητα των μητέρων που συσχετίστηκε με πρόωρους τοκετούς και διακοπές των κυήσεων, καθώς και χαμηλά σωματικά βάρη των κυμημάτων σε επίπεδο δόσης που αντιστοιχούσε σε εκθέσεις χαμηλότερες (0,7 φορές) από την έκθεση στην MHRD. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες των κυμημάτων σε περίπου 1,4 φορές την MHRD βάσει συστηματικής έκθεσης.

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική αξιολόγηση σε αρουραίους, η χορήγηση ομαβελοξολόνης κατά την περίοδο της οργανογένεσης έως τη γαλουχία σε δόσεις 1, 3 και 10 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό τοκετοομάδων με θνησιγενή νεογνά, μειωμένη επιβίωση των νεογνών πρώτης γενιάς και μειωμένες μέσες τιμές σωματικού βάρους των νεογνών. Σε θηλυκά της F1 παρατηρήθηκε μείωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας (μειωμένοι μέσοι αριθμοί ωχρών σωματίων και σημείων εμφύτευσης) και στα αρσενικά της F1 παρατηρήθηκε καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση σε επίπεδο δόσης περίπου 6 φορές την MHRD βάσει συστηματικής έκθεσης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόση περίπου 2 φορές την MHRD βάσει συστηματικής έκθεσης. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ομαβελοξολόνης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν σε νεογνά, λόγω της απέκκρισης της ομαβελοξολόνης στο γάλα. Οι επιδράσεις συνδέθηκαν ευθέως με την έκθεση στην ομαβελοξολόνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη διασταυρούμενη νατριούχος
Μαγνήσιο στεατικό
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο

Περίβλημα καψακίου

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Μπλε χρωστική Brilliant Blue FCF (E133)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πόμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο με επαγωγική σφράγιση με φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασία των 90 καψακίων.
Συσκευασία των 270 (3 συσκευασίες των 90) καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1786/001

EU/1/23/1786/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΝΑ ΤΕΜΑΧΙΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skyclarys 50 mg σκληρά καψάκια
ομαβελοξολόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg ομαβελοξολόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1786/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Skyclarys 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 3 ΦΙΑΛΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skyclarys 50 mg σκληρά καψάκια
ομαβελοξολόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg ομαβελοξολόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

270 (3 συσκευασίες των 90) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1786/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Skyclarys 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ ΓΙΑ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skyclarys 50 mg σκληρά καψάκια
ομαβελοξολόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg ομαβελοξολόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Skyclarys 50 mg σκληρά καψάκια ομαβελοξολόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Skyclarys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Skyclarys
3. Πώς να πάρετε το Skyclarys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Skyclarys
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Skyclarys και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Skyclarys;

Το Skyclarys περιέχει τη δραστική ουσία ομαβελοξολόνη, η οποία ενεργοποιεί στον οργανισμό σας μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, την Nrf2.

Ποια είναι η χρήση του Skyclarys;

Το Skyclarys χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων που είναι ηλικίας τουλάχιστον 16 ετών και έχουν αταξία του Friedreich, μια νευροεκφυλιστική διαταραχή της κινητικότητας. Η αταξία του Friedreich είναι μια σπάνια κληρονομική νόσος που προκαλεί σταδιακή βλάβη στο νευρικό σας σύστημα και προβλήματα κινητικότητας.

Πώς δρα το Skyclarys;

Η πρωτεΐνη του οργανισμού σας που ονομάζεται Nrf2 έχει βασικό ρόλο στη διαχείριση του οξειδωτικού στρες (μια κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα κύτταρα του οργανισμού σας) και έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Σε ασθενείς με αταξία του Friedreich, η δραστηριότητα της Nrf2 είναι μειωμένη. Το Skyclarys ενεργοποιεί την Nrf2 ώστε αυτή να μπορεί να διαχειριστεί το οξειδωτικό στρες.

Σε μια κλινική δοκιμή, οι ασθενείς που λάμβαναν Skyclarys είχαν καλύτερη βαθμολογία στις εξετάσεις για τη νευρολογική λειτουργία σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν μια ανενεργή ουσία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Skyclarys

Μην πάρετε το Skyclarys σε περίπτωση αλλεργίας στην ομαβελοξολόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Skyclarys:

- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση ή να μην ξεκινήσει τη θεραπεία σας με το Skyclarys.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε, πριν ξεκινήσετε το Skyclarys.

Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Skyclarys, ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, καθώς και το επίπεδο της χοληστερόλης σας. Επίσης, πριν αρχίσετε να παίρνετε το Skyclarys, ο γιατρός σας θα ελέγξει και το επίπεδο του BNP σας (νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B, μια εξέταση αίματος για καρδιακά προβλήματα).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ενώ παίρνετε το Skyclarys:

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε ξαφνική αύξηση του σωματικού βάρους, πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα άκρα των ποδιών ή δυσκολία στην αναπνοή, τα οποία μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων ενώ παίρνετε το Skyclarys. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη θεραπεία και το εάν θα πρέπει να συνεχιστεί η λήψη του Skyclarys.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε αντιδράσεις υπερευαισθησίας (μια αλλεργική αντίδραση ή αντίδραση που μοιάζει αλλεργική, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα με φαγούρα και δερματικό εξάνθημα).

Για όσο καιρό παίρνετε το Skyclarys, ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος. Αυτές θα περιλαμβάνουν και εξετάσεις αίματος για το ήπαρ, για να διαπιστωθεί πως λειτουργεί το ήπαρ σας ενώ παίρνετε το Skyclarys. Εάν παρουσιαστούν προβλήματα με το ήπαρ, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα διακοπεί η λήψη του Skyclarys. Αφού ξεκινήσετε τη λήψη του Skyclarys, ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε άλλες εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της χοληστερόλης και του BNP.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε απώλεια σωματικού βάρους ενώ παίρνετε το Skyclarys.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε το Skyclarys σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών επειδή δεν έχει μελετηθεί ακόμη σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Άλλα φάρμακα και Skyclarys

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό απαιτείται επειδή μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το πώς δρα το Skyclarys. Επίσης, το Skyclarys μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων φαρμάκων.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Skyclarys αυξάνοντας τα επίπεδα του Skyclarys στο αίμα. Κάποια από αυτά τα φάρμακα είναι τα ακόλουθα:

- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή κετοκοναζόλη (αντιμυκητιασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας σειράς μυκητιασικών λοιμώξεων)
- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μεταμόσχευση οργάνου)
- σιπροφλοξασίνη ή κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για βακτηριακές λοιμώξεις)
- φλουβοξαμίνη (ένα αντικαταθλιπτικό που είναι γνωστό ως εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης [EAEΣ])

Εάν ο γιατρός σας σας συνταγογραφήσει κάποιο από αυτά τα φάρμακα, η δόση του Skyclarys που παίρνετε μπορεί να μειωθεί ώστε να προληφθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη και των δύο φαρμάκων παράλληλα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να μειώσουν το πόσο καλά δρα το Skyclarys, ελαττώνοντας την ποσότητα του Skyclarys στο αίμα. Κάποια από αυτά τα φάρμακα είναι τα ακόλουθα:

- βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την ήπια κατάθλιψη)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, πριμιδόνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας)
- εφαιβιρένζη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον HIV)

Το Skyclarys μπορεί να μειώσει το πόσο καλά δρουν κάποια άλλα φάρμακα, ελαττώνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Κάποια από αυτά τα φάρμακα είναι τα ακόλουθα:

- μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται ως ηρεμιστικό και για την αντιμετώπιση της έντονης διέγερσης)
- ρεπαγλινίδη (ένα φάρμακο για τη ρύθμιση του διαβήτη τύπου II)
- ροσουβαστατίνη (ένα φάρμακο στατίνης που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιβλαβών λιπιδίων)
- ορμονικά αντισυλληπτικά (ένας τύπος αντισύλληψης που χρησιμοποιεί ορμόνες για την αποφυγή μιας εγκυμοσύνης, όπως το χάπι, το επίθεμα ή ο δακτύλιος)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα, ιδιαίτερα εκείνα που αναφέρονται παραπάνω, καθώς μπορεί να επηρεάσουν το πώς δρα το Skyclarys ή το πώς δρουν άλλα φάρμακα.

Το Skyclarys με τροφή και ποτό

Αποφεύγετε να καταναλώνετε γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ για όσο καιρό παίρνετε το Skyclarys.

Κύηση

Δεν πρέπει να πάρετε το Skyclarys εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Skyclarys.

Αντισύλληψη

Η χρήση του Skyclarys μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια άλλη μέθοδο αντισύλληψης, όπως μη ορμονικό σπирάλ (ενδομήτριο σπείραμα) ή αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού, όπως τα προφυλακτικά. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Skyclarys και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Skyclarys. Συζητήστε με τον γιατρό σας για την πιο κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης για σας.

Θηλασμός

Μη θηλάσετε το μωρό σας για όσο καιρό λαμβάνετε θεραπεία με το Skyclarys. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κάποιοι ασθενείς μπορεί να νιώθουν κόπωση μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν νιώθετε κόπωση μετά τη λήψη του Skyclarys, αποφύγετε την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Skyclarys περιέχει μια αμελητέα ποσότητα νατρίου

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Skyclarys

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg (3 καψάκια) μία φορά την ημέρα.

Τρόπος λήψης του Skyclarys

- Να παίρνετε τα καψάκια με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το φαγητό.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα μέσα στην ημέρα.
- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.
- Εάν δεν είστε σε θέση να καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα, ανοίξτε τα και διασπείρετε ολόκληρο το περιεχόμενό τους σε 2 κουταλιές της σούπας πουρέ μήλου. Πρέπει να φάτε όλο το μείγμα πουρέ μήλου και φαρμάκου αμέσως μόλις το φτιάξετε. Μη φυλάσσετε το μείγμα πουρέ μήλου και φαρμάκου για μελλοντική χρήση.

Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση ή να μην ξεκινήσει τη θεραπεία σας με το Skyclarys.

Κάποια φάρμακα μπορεί να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται παράλληλα με το Skyclarys. Εάν ο γιατρός σας σας συνταγογραφήσει κάποιο από αυτά τα φάρμακα ενώ παίρνετε το Skyclarys, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση του Skyclarys ώστε να προληφθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη και των δύο φαρμάκων παράλληλα.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε τη συνηθισμένη σας δόση, **μην** πάρετε και άλλα καψάκια ως αντικατάσταση. Πάρτε τα καψάκια όπως συνήθως την επόμενη ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Skyclarys από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Skyclarys από αυτήν που έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό. Πάρτε μαζί σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Skyclarys

Εάν παραλείψετε μια δόση του Skyclarys, πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Skyclarys

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του Skyclarys θα μπορούσαν να είναι ή να γίνουν σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες: Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- προβλήματα με το πεπτικό σύστημα. Μπορεί να έχετε συμπτώματα όπως
 - ναυτία (τάση για εμετό)
 - διάρροια
 - εμετό
 - πόνο στο στομάχι
 - μείωση του σωματικού βάρους

Εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ανάλογα με τις εξετάσεις αίματός σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει ότι έχετε:

- υψηλά επίπεδα ενζύμων του ήπατος στο αίμα σας (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- αυξημένο BNP (ένα δείκτη για καρδιακά προβλήματα) (συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)
- μεταβολές στη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του αίματος (συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη θεραπεία και το εάν θα πρέπει να συνεχιστεί η λήψη του Skyclarys.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Skyclarys

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- κόπωση
- πονόλαιμος
- οσφυαλγία
- μυϊκός σπασμός
- γρίπη
- μειωμένη όρεξη
- υπερευαισθησία (μια αλλεργική αντίδραση ή αντίδραση που μοιάζει αλλεργική, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα με φαγούρα και δερματικό εξάνθημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- ουρολοίμωξη (λοίμωξη των δομών που μεταφέρουν ούρα)
- πόνοι περιόδου στις γυναίκες (κράμπες εμμήνου ρύσης)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Skyclarys

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Εάν το καψάκιο έχει ανοιχτεί και αναμιχθεί με πουρέ μήλου, πρέπει να φάτε όλο το μείγμα πουρέ μήλου και φαρμάκου αμέσως μόλις το φτιάξετε. Βλέπε παράγραφο 3, Τρόπος λήψης του Skyclarys.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή φαίνεται να έχει παραποιηθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Skylarys

- Η δραστική ουσία είναι η ομαβελοξολόνη.
- Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg ομαβελοξολόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη διασταυρούμενη νατριούχος, μαγνήσιο στεατικό, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο
Περίβλημα καψακίου: υπομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), μπλε χρωστική Brilliant Blue FCF (E133), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), τιτανίου διοξείδιο (E171)

Εμφάνιση του Skylarys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Skylarys 50 mg σκληρά καψάκια αποτελούνται από ένα αδιαφανές, ανοιχτό πράσινο σώμα με τυπωμένο το «RTA 408» με λευκό μελάνι και ένα μπλε κάλυμμα με τυπωμένο το «50» με λευκό μελάνι.

Το Skylarys 50 mg διατίθεται σε μια συσκευασία που περιέχει 90 σκληρά καψάκια και σε μια συσκευασία των 3 φιαλών, καθεμία από τις οποίες περιέχει 90 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής(ές)

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 1 899 9880

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 România SRL

Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.