

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skyclarys 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg omaveloksolono (*omaveloxolonom*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Neskaidri kietoji kapsulė, ant kurios šviesiai žalio korpuso baltu rašalu išspausdinta „RTA 408“, o ant mėlyno dangtelio baltu rašalu išspausdinta „50“. Kapsulės (0 dydžio) yra $21,7 \pm 0,3$ mm ilgio, išorinis jų dangtelio skersmuo – $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Skyclarys skirtas suaugusiųjų ir 16 metų bei vyresnių paauglių, sergančių Fridricho (*Friedreich*) ataksija, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą omaveloksolu turi pradėti ir stebėti gydytojai, turintys patirties gydant pacientus, sergančius Fridricho (*Friedreich*) ataksija.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 150 mg omaveloksolono (3 kietosios kapsulės po 50 mg), vartojama vieną kartą per parą.

Vaistinį preparatą išvėmus, papildomos dozės vartoti negalima.

Praleidus dozę, kitą dozę reikia išgerti įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės keitimas kartu vartojant kitus vaistinius preparatus

1 lentelėje pateikiamos rekomenduojamos dozės omaveloksolono vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitoriais arba induktoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

1 lentelė. Omaveloksolono dozės keitimo rekomendacijos kartu vartojant CYP3A4 inhibitorius

Kartu vartojamų vaistinių preparatų klasė	Dozavimo rekomendacija
Stiprus CYP3A4 inhibitorius	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei vartojimo tuo pat metu išvengti negalima: • Skyclarys dozę reikia sumažinti iki 50 mg vieną kartą per parą, atidžiai stebint, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų; • jei atsirado nepageidaujamų reakcijų, vartojimą kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais reikia nutraukti.
Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei vartojimo tuo pat metu išvengti negalima: • Skyclarys dozę reikia sumažinti iki 100 mg vieną kartą per parą, atidžiai stebint, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų; • jei atsirado nepageidaujamų reakcijų, Skyclarys dozę reikia dar sumažinti iki 50 mg vieną kartą per parą.

Senyvi pacientai

Pagal amžių dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozę reikia sumažinti iki 100 mg vieną kartą per parą, atidžiai stebint, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Jei atsirado nepageidaujamų reakcijų, reikia apsvarstyti dozės mažinimo iki 50 mg vieną kartą per parą galimybę.

Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), reikia vengti vartoti šio vaistinio preparato (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis omaveloksolono farmakokinetikai nėra tirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Skyclarys saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Omaveloksoloną reikia gerti nevalgius bent 1 valandą prieš valgį arba praėjus bent 2 valandoms po valgio (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Skyclarys kapsulę reikia nuryti visą.

Jeigu pacientas nesugeba nuryti visos kapsulės, Skyclarys kapsules galima atidaryti ir visą turinį suberti į 2 valgomuosius šaukštus obuolių tyrėlės. Pacientai visą vaistinio preparato ir maisto mišinį

turi suvartoti iškart tuščiu skrandžiu bent 1 valandą prieš valgį arba praėjus bent 2 valandoms po valgio. Negalima mišinio laikyti vėlesniam vartojimui (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientų, sergančių Fridricho (*Friedreich*) ataksija, gydymas omaveloksolonu buvo susijęs su padidėjusiu alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumu (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu $\geq 3 \times$ viršutinės normos ribos (VNR) aminotransferazių aktyvumo padidėjimas pasireiškė 29,4 % pacientų; daugumai pacientų didžiausios reikšmės buvo nustatytos pirmųjų 12 gydymo savaitių laikotarpiu. Po pradinio reikšmių padidėjimo stebėta normalizavimosi tendencija.

ALT, AST ir bilirubino rodiklius reikia tikrinti prieš pradedant gydyti omaveloksolonu, paskui kas mėnesį pirmųjų 3 gydymo mėnesių laikotarpiu, o vėliau – periodiškai, atsižvelgiant į klinikines indikacijas. Jeigu ALT arba AST aktyvumas padidėja iki $> 5 \times$ VNR, gydymą omaveloksolonu reikia tuoj pat nutraukti ir kuo greičiau pakartoti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu patologiniai laboratorinių tyrimų rodikliai stabilizuojasi arba normalizuojasi, omaveloksolono vartojimą galima atnaujinti. Jeigu ALT arba AST aktyvumas padidėja iki $> 3 \times$ VNR, o bilirubino koncentracija padidėja iki $> 2 \times$ VNR, reikia tuoj pat nutraukti gydymą omaveloksolonu ir pakartoti kepenų funkcijos tyrimus. Tyrimus reikia tęsti pagal poreikį. Kai patologiniai laboratorinių tyrimų rodikliai stabilizuojasi arba normalizuojasi, Skyclarys galima vėl pradėti vartoti, reikiamu dažnumu tikrinant kepenų funkciją.

Vaistinių preparatų sąveika

Omaveloksoloną visų pirma metabolizuoja CYP3A4 fermentas (žr. 5.2 skyrių). Vaistinį preparatą vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, gali reikšmingai padidėti omaveloksolono sisteminė ekspozicija (žr. 4.5 skyrių). Jeigu vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais neišvengiamas, svarstytinas omaveloksolono dozės mažinimas stebint būklę (žr. 4.2 skyrių).

Omaveloksolono vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais, gali reikšmingai sumažėti omaveloksolono ekspozicija (žr. 4.5 skyrių), o tai gali susilpninti omaveloksolono veiksmingumą. Omaveloksolonu gydomus pacientus reikia įspėti, kad vartodami omaveloksolono vengtų tuo pat metu vartoti CYP3A4 induktorių. Jei įmanoma, reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų skyrimo galimybes (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Lipidų apykaitos rodiklių pokyčiai

Gydymas omaveloksolonu susijęs su mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio kiekio padidėjimu ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio sumažėjimu. Prieš pradedant gydyti omaveloksolonu reikia įvertinti lipidų apykaitos žymenis, o gydymo metu juos reikia periodiškai tikrinti. Lipidų apykaitos rodiklių pokyčius reikia gydyti pagal standartines klinikines rekomendacijas.

B tipo natriuretinio peptido (BNP) koncentracijos padidėjimas

Gydymas omaveloksolonu susijęs su BNP koncentracijos padidėjimu, bet jokių gretutinių kraujospūdžio padidėjimo ir susijusių skysčių pertekliaus ar stazinio širdies nepakankamumo reiškinių nenustatyta. Atliekant 1 tyrimą, iš viso 13,7 % Skyclarys gydytų pacientų nustatyta didesnė už pradinę BNP koncentracija ir BNP koncentracija, viršijanti VNR (100 pg/ml), palyginti su 3,8 % pacientų, kurie vartojo placebo. Tarp Skyclarys vartojusių pacientų naujų BNP koncentracijos padidėjimo virš 200 pg/ml atvejų dažnis buvo 3,9 %. Neaišku, ar 1 tyrimo metu nustatytas BNP koncentracijos

padidėjimas sietinas su Skyclarys poveikiu ar su širdies liga, susijusia su Fridricho (*Friedreich*) ataksija.

Atliekant susijusio junginio tyrimą, kuriame dalyvavo cukriniu diabetu su lėtine inkstų liga (LIL) sergantys pacientai, tarp IV stadijos LIL sergančių pacientų nustatyta pernelyg pagausėjusių skysčių pertekliaus sąlygoto širdies nepakankamumo reiškinių. Pradinė BNP koncentracija > 200 pg/ml ir ankstesnis hospitalizavimas dėl stazinio širdies nepakankamumo pripažinti širdies nepakankamumo rizikos veiksniais IV stadijos LIL sergančių pacientų, bet ne 3b stadijos LIL sergančių pacientų grupėje.

Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergantiems pacientams dažnai nustatoma kardiomiopatija ir cukrinis diabetas. BNP koncentraciją reikia tikrinti ir prieš gydymą, ir periodiškai gydymo metu. Pacientams reikia paaiškinti su skysčių pertekliumi susijusio stazinio širdies nepakankamumo požymius ir simptomus, tokius kaip staigus svorio augimas ($\geq 1,4$ kg per 1 parą arba $\geq 2,3$ kg per 1 savaitę), periferinė edema ir dusulys. Jeigu atsiranda skysčių pertekliaus požymių ir simptomų, reikia stebėti BNP (arba NT-proBNP) rodiklius ir imtis pagal standartines klinikines rekomendacijas numatytų priemonių. Gydant skysčių perteklių, gydymą Skyclarys reikia laikinai pertraukti. Jeigu skysčių pertekliaus tinkamai kontroliuoti nepavyksta, gydymą Skyclarys reikia nutraukti. Primygtinai rekomenduojama, remiantis klinicine nuovoka, dažniau tirti pacientus, kurie neseniai buvo hospitalizuoti dėl skysčių pertekliaus, sąlygoto kardiomiopatijos, diabetinės IV stadijos LIL ar kitų priežasčių.

Kūno svorio mažėjimas

Gydymas Skyclarys susijęs su nedideliu svorio sumažėjimu. Pacientams reikia patarti reguliariai pasisverti. Pasireiškus neaiškios kilmės arba kliniškai reikšmingam kūno svorio mažėjimui, pacientą reikia nuodugniau ištirti.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Skyclarys yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant dilgėlinę ir išbėrimą, rizika (žr. 4.8 skyrių).

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 51 pacientas, 48 savaites gydytas Skyclarys 150 mg per parą doze, metu padidėjusio jautrumo reiškinių dažnis buvo labai dažnas ($\geq 1/10$). Visi reiškiniai buvo nesunkūs, o visi reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta omaveloksolono vartojusiems tiriamiesiems asmenims, buvo lengvi. Vidutinis laikas iki reiškinio pasireiškimo omaveloksolono grupėje buvo 135 dienos (mažiausiai – 3 dienos, daugiausiai – 360 dienų, mediana – 95 dienos). Apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant dilgėlinę ir išbėrimą, taip pat buvo pranešta po vaistinio preparato registracijos ir atliekant kitus klinikinius tyrimus. Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie vieną sunkų padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui atvejį, o visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta atliekant kitus klinikinius tyrimus, buvo lengvi ar vidutinio sunkumo. Jei pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, prireikus reikia imtis atitinkamų priemonių. Pacientus reikia informuoti apie padidėjusio jautrumo požymius ir simptomus.

Skyclarys sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Omaveloksolonas yra CYP3A4 substratas. Tuo pat metu vartojami stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai arba CYP3A4 induktoriai turi įtakos omaveloksolono farmakokinetikai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis omaveloksolono farmakokinetikai

Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai

Klinikinio tyrimo metu Skyclarys vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi itrakonazolu, plotas po koncentracijos kreive (AUC_{0-inf}) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) padidėjo atitinkamai maždaug 4 kartus ir 3 kartus. Klinikinio tyrimo su sveikais tiriamaisiais metu kartu vartojant verapamilio (120 mg vieną kartą per parą) AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 1,24 karto ir 1,28 karto. Verapamilis yra žinomas vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius ir P-gp nešiklio inhibitorius. Jeigu vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais neišvengiamas, svarstyti Skyclarys dozės mažinimas stebint būklę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai yra, pavyzdžiui, klaritromicinas, itrakonazolas, ketokonazolas, ciprofloksacinas, ciklosporinas, flukonazolas ir fluvoksaminas.

Kadangi greipfrutai ir greipfrutų sultys slopina CYP3A4, pacientus reikia įspėti vartojant Skyclarys jų vengti (žr. 4.4 skyrių).

Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai

Klinikinio tyrimo metu omaveloksolono vartojimas kartu su efavirenzu, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, sumažino plotą po koncentracijos kreive (AUC_{0-inf}) ir didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje (C_{max}) atitinkamai maždaug 49 % ir 38 %. Dėl galimo veiksmingumo susilpnėjimo Skyclarys gydomus pacientus reikia įspėti, kad vartodami Skyclarys vengtų tuo pat metu vartoti stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių, taip pat, jei įmanoma, reikia apsvarstyti alternatyvų galimybes. Stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai yra, pavyzdžiui, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas, rifampicinas, jonažolių žolė ir efavirenas.

Omaveloksolono poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Atliekant 150 mg omaveloksolono klinikinius tyrimus su sveikais tiriamaisiais buvo vertinama toliau aptariama sąveika.

CYP3A4 substratai

Kartu su omaveloksolonu vartojamo CYP3A4 substrato midazolamo AUC sumažėjo maždaug 45 %, tai rodo, kad omaveloksolonas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir gali sumažinti CYP3A4 substratų ekspoziciją. Tuo pat metu vartojant Skyclarys, gali sumažėti hormoninių kontraceptikų veiksmingumas. Pacientėms reikia patarti vengti kartu vartoti sudėtinių hormoninių kontraceptikų (pvz., tablečių, pleistrų, makšties žiedų), implantų ir vien progestino tablečių (žr. 4.6 skyrių).

CYP2C8 substratai

Kartu su omaveloksolonu vartojamo CYP2C8 substrato repaglinido AUC sumažėjo maždaug 35 %, tai rodo, kad omaveloksolonas yra silpnas CYP2C8 induktorius ir gali sumažinti CYP2C8 substratų ekspoziciją.

BCRP substratai

Kartu su omaveloksolonu vartojamo BCRP ir OATP1B1 substrato rozuvastatino AUC sumažėjo maždaug 30 %, tai rodo, kad omaveloksolonas yra silpnas BCRP induktorius ir gali sumažinti BCRP substratų ekspoziciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie omaveloksolono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Skyclarys negalima vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Pacientės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą prieš pradedant gydymą Skyclarys, gydymo metu ir bent 28 dienas po gydymo nutraukimo.

Skyclarys gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Pacientėms reikia patarti vengti kartu vartoti sudėtinių hormoninių kontraceptikų (pvz., tablečių, pleistų, makšties žiedų). Hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims reikia nurodyti naudoti kitą kontracepcijos metodą (pvz., nehormoninę vartojimo į gimdos ertmę sistemą) arba papildomą nehormoninės kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvus) vartojimo kartu laikotarpiu ir bent 28 dienas po gydymo Skyclarys nutraukimo.

Žindymas

Duomenų apie omaveloksolono patekimą į gydomų moterų pieną nėra. Omaveloksolono aptinkama žindančių žiurkių piene, tai lėmė su gydymu susijusį poveikį jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam naujagimiui ar kūdikiui negalima atmesti. Skyclarys neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Skyclarys poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys kenksmingo poveikio tėvinės kartos patinų ar patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Omaveloksolonas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pavartojus omaveloksolono, gali pasireikšti nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant Skyclarys dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra ALT aktyvumo padidėjimas ir galvos skausmas (po 37,3 %), svorio sumažėjimas (34,0 %), pykinimas (33,3 %), AST aktyvumo padidėjimas ir nuovargis (po 21,6 %), viduriavimas (19,6 %), burnos ir ryklės skausmas (17,6 %), vėmimas (15,7 %), nugaros skausmas, raumenų mėšlungis ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (po 13,7 %) ir apetito sumažėjimas (11,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurį atliekant 51 pacientas 48 savaites gydytas Skyclarys po 150 mg per parą (ekspozicijos mediana 0,92 paciento metų), metu, išvardytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau 2 lentelėje išsamiau apibūdintos atrinktos nepageidaujamos reakcijos.

2 lentelė Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Gripas	Labai dažnas
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas, įskaitant dilgėlinę ir išbėrimą ^a	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Labai dažnas
	Hipertrigliceridemija	Dažnas
	Padidėjęs labai mažo tankio lipoproteinų kiekis	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnio kategorija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas
	Viduriavimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Labai dažnas
	Skausmas viršutinėje pilvo dalyje	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs ALT aktyvumas	Labai dažnas
	Padidėjęs AST aktyvumas	Labai dažnas
	Padidėjęs GGT aktyvumas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Labai dažnas
	Raumenų mėšlungis	Labai dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dismenorėja	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas
Tyrimai	BNP koncentracijos padidėjimas ^b	Dažnas
	Svorio sumažėjimas ^c	Labai dažnas

^a Apie atvejus, kurių dažnis nežinomas, pranešta po vaistinio preparato registracijos.

^b Remiantis laboratoriniais tyrimais, kurių rezultatų reikšmės > 200 pg/ml.

^c Remiantis klinikoje atliktais svorio matavimais, kai gydymo metu nustatytas ≥ 5 % svorio kritimas.

ALT = alanino aminotransferazė; AST = aspartato aminotransferazė; BNP = B tipo natriuretinis peptidas; GGT = gama glutamiltransferazė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu Skyclarys gydytų pacientų grupėje pykinimas pasireiškė 33,3 % pacientų, viduriavimas – 19,6 % pacientų, vėmimas – 15,7 % pacientų, skausmas viršutinėje pilvo dalyje – 9,8 % pacientų ir pilvo skausmas – 7,8 % pacientų. Visi reiškiniai buvo įvertinti kaip lengvi arba vidutinio sunkumo, ir 75,8 % reiškiniių nustatyta per pirmąsias 12 gydymo savaitių.

Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu Skyclarys gydytų pacientų grupėje, be kitų, pasireiškė šios su aminotransferazių aktyvumo padidėjimu susijusios nepageidaujamos reakcijos: ALT aktyvumas padidėjo 37,3 % pacientų, AST aktyvumas padidėjo 21,6 % pacientų ir gama glutamiltransferazės (GGT) aktyvumas padidėjo 5,9 % pacientų. Gydymą laikinai pertraukti dėl aminotransferazių aktyvumo padidėjimo prirėikė 11,8 % iš visų Skyclarys gydytų pacientų. Vienam pacientui (2 %) dėl aminotransferazių aktyvumo padidėjimo gydymas buvo nutrauktas pagal protokolą.

Skyclarys gydytiems pacientams gydymo metu atsiradusio ALT arba AST aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ dažnis buvo 29,4 %, o 15,7 % pacientų aktyvumas padidėjo $\geq 5 \times \text{VNR}$. $\geq 3 \times \text{VNR}$ aktyvumo padidėjimas paprastai buvo laikinas ir grįžtamojo pobūdžio, o 80 % šių pacientų didžiausias aktyvumo lygis nustatytas per pirmąsias 12 gydymo savaitių. Gydymo nutraukimo vizito metu nė vienam iš šių pacientų ALT ar AST aktyvumas nesiekė $\geq 3 \times \text{VNR}$. Tęsiant gydymą arba laikinai jį nutraukus, vidutinės reikšmės paprastai mažėjo pradinio lygio linkme. Nė vienam pacientui tuo pat metu nenustatytas $> 1,5 \times \text{VNR}$ aktyvumo padidėjimas.

BNP koncentracijos padidėjimas

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu Skyclarys gydytų pacientų grupėje stebėti padidėję laboratoriniai BNP rodikliai. Vidutinės BNP reikšmės padidėjo 4 savaitę ir išliko padidėjusios 48 savaites, padidėjimo vidurkiui pasiekus didžiausią lygį 24 savaitę. Vidutinės BNP reikšmės išliko mažesnės už VNR (< 100 pg/ml). Iš viso 13,7 % Skyclarys gydytų pacientų nustatyta didesnė už pradinę BNP koncentracija ir BNP koncentracija, viršijanti VNR (100 pg/ml), palyginti su 3,8 % pacientų, kurie vartojo placebo; 3,9 % pacientų BNP reikšmės gydymo metu viršijo 200 pg/ml. Dėl BNP koncentracijos padidėjimo vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Lipidų apykaitos rodiklių pokyčiai

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu Skyclarys gydytų pacientų grupėje hipertrigliceridemija nustatyta 3,9 % pacientų, padidėjęs labai mažo tankio lipoproteinų kiekis – 3,9% pacientų ir hipercholesterolemija – 2,0 % pacientų. 48 savaitę Skyclarys gydymo grupėje MTL kiekis padidėjo maždaug 25 mg/dl, o vidutinis DTL kiekis sumažėjo maždaug 5 mg/dl. Nutraukus gydymą Skyclarys, vidutinės MTL ir DTL reikšmės grįžo į pradinį lygį.

Svorio sumažėjimas

Atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, svorio sumažėjimas nustatytas 2,0 % pacientų, gydytų Skyclarys, ir 1,9 % pacientų, vartojusių placebo. Nė vienoje gydymo grupėje nepranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas ir vaistinio preparato vartojimo nutraukimą dėl apetito stokos ar sumažėjusio svorio.

Kūno svorio sumažėjimas stebėtas po 24 savaitės. Po 48 gydymo savaičių Skyclarys grupėje nustatytas 1,35 kg (SN 3,585 kg) vidutinis svorio sumažėjimas, palyginti su pradiniu svoriu, o placebo grupėje nustatytas 1,17 kg (SN 4,108 kg) vidutinis svorio padidėjimas, palyginti su pradiniu svoriu. Tarp visų abiejų gydymo grupių pacientų, kurių pradinis KMI buvo < 25 kg/m² (Skyclarys grupė: n = 37; placebo grupė: n = 37), bent 5 % pradinio svorio praradimas buvo nustatytas 32,4 % Skyclarys gydytų pacientų, palyginti su 2,7 % placebo gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

Remiantis Skyclarys vertinimo duomenimis atliekant atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus tyrimus, Skyclarys saugumo duomenys pacientams nuo 16 iki mažiau kaip 18 metų (n = 24) atitiko suaugusių pacientų saugumo duomenis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio Skyclarys priešnuodžio nėra. Vaistinio preparato perdozavusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir skirti tinkamą pagalbinių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX25.

Veikimo mechanizmas

Tikslus mechanizmas, kuriuo pagrįstas omaveloksolono terapinis poveikis Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergantiems pacientams, nėra žinomas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad omaveloksolonas gyvūnų ir žmogaus organizme suaktyvina branduolio faktoriaus (eritroidinės kilmės 2) tipo 2 (angl., *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*, Nrf2) signalo perdavimo kelią. Nrf2 kelias dalyvauja ląstelių atsako į oksidacinį stresą reguliacijoje. Svariais įrodymais nustatyta, kad Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergančių pacientų ląstelėse Nrf2 kiekis ir aktyvumas yra slopinami.

Farmakodinaminis poveikis

Omaveloksolonas jungiasi prie Kelch tipo su ECH susijusio baltymo 1 (Keap1) – baltymo, kuris reguliuoja Nrf2 aktyvumą. Jungimasis su Keap1 sudaro sąlygas vykti Nrf2 branduolio translokacijai ir jo genų-taikinių transkripcijai. Iš Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergančių pacientų mėginių išskirtuose fibroblastuose omaveloksolonas atstatė Nrf2 baltymo kiekį ir padidino Nrf2 aktyvumą. Taip pat nustatyta, kad omaveloksolonas pasižymi teigiamu poveikiu esant mitochondrijų disfunkcijai ir atkuria oksidacijos-redukcijos reakcijų pusiausvyrą tiek šiose ląstelėse, tiek pelės modelių Fridricho (*Friedreich*) ataksijai neuronuose. Farmakodinaminį aktyvumą pagrindžiančių duomenų gauta stebint omaveloksolonu gydomus pacientus, kuriems vartojant nuo 20 mg iki 300 mg dozes nustatyta nuo dozės priklausančių Nrf2 genų-taikinių produktų, serumo feritino ir GGT pokyčių. Šių serumo žymenų pradinės reikšmės paprastai labiausiai padidėjo pacientams, kurie vartojo 160 mg omaveloksolono.

Omaveloksolono poveikis QT intervalui

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo ir aktyviai kontroliuojamo, 3 krypčių kryžminio QTc tyrimo, atlikto su sveikais asmenimis, metu, omaveloksolonas ir jo pagrindiniai metabolitai (M17 ir M22) atskirai arba kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo, nes viršutinė 2-jų pusių 90 % PI įverčio riba buvo mažesnė už teisės aktais nustatytą 10 ms ribą. Tyrimo metu nustatyta vidutinė omaveloksolono C_{max} (319,4 ng/ml) buvo 4,5 karto didesnė už prognozuojamą vidutinę C_{max} (71,5 ng/ml) nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai FA sergantiems pacientams ir atitinka blogiausią klinikinio poveikio scenarijų, kai C_{max} padidėja 4,5 karto, jeigu omaveloksolono vartojama su maistu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Skyclarys veiksmingumas ir saugumas gydant Fridricho (*Friedreich*) ataksiją buvo vertinami dviejų dalių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (1 tyrimas [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) ir tebevykstančio atvirojo tęstinio 1 tyrimo metu.

1 tyrimo 2 dalis

1 tyrimo 2 dalis buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris tyrimas, skirtas įvertinti Skyclarys saugumą ir veiksmingumą 48 savaites gydant Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergančius pacientus. Iš viso 103 pacientams, tarp jų 24 paaugliams, atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) buvo paskirtas gydymas Skyclarys 150 mg per parą (N = 51) arba placebo (N = 52). Pacientai nebuvo atrinkti į 1 tyrimą, jeigu jų BNP koncentracija prieš dalyvaujant tyrime buvo > 200 pg/ml arba buvo sirgę kliniškai reikšminga kairiosios širdies pusės liga ir (arba) kliniškai reikšminga širdies liga, išskyrus su Fridricho (*Friedreich*) ataksija susijusią nesunkią arba vidutinio sunkumo kardiomiopatiją. Be to, į 1 tyrimą nebuvo atrinkti tie pacientai, kurie buvo sirgę kliniškai reikšminga kepenų liga (pvz., fibroze, ciroze ar hepatitu) arba kuriems atrankos etape nustatyta kliniškai svarbių laboratorinių rodiklių nukrypimų, įskaitant ALT ir (arba) AST > 1,5 karto VNR,

bilirubino > 1,2 karto VNR, šarminės fosfatazės > 2 karto VNR arba albumino < apatinės normos ribos (ANR). Atsitiktinė imtis buvo suskirstyta pagal įgaubtos pėdos (*pes cavus*) būklę. Įgaubtos pėdos (*pes cavus*) populiacija buvo charakterizuojama kaip praradusi šoninę atramą; tai buvo nustatoma, jeigu žibintuvėlio skleidžiama šviesa gali būti matoma po paciento pėdos išlinkiu, kai jis yra basas ir laiko svorį. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo rodiklio pagal modifikuotą Fridricho (*Friedreich*) ataksijos vertinimo skalę (angl. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) pokytis, lyginant su placebo, 48 savaitę pacientams, kuriems įgaubtos pėdos (*pes cavus*) būklės nenustatyta (t. y. visa analizės grupė [VAG]; n = 82). mFARS skalė yra paciento funkcinei būklei įvertinti skirta klinikinio vertinimo priemonė, kuri apima 4 vertinimo sritis: bulbarinę funkciją, viršutinių galūnių koordinaciją, apatinių galūnių koordinaciją ir stovėsenos stabilumą. Pats didžiausias mFARS skalės balas yra 99, o mažesnis balas pagal mFARS skalę reiškia lengvesnį fizinį sutrikimą. 53,7 % VAG grupės sudarė vyrai. Vidutinis dalyvių amžius įtraukiant į tyrimą buvo 23,9 metų, o vidutinis amžius Fridricho (*Friedreich*) ataksijai pasireiškus pirmą kartą buvo 15,5 metų. Pradiniai rodikliai pagal mFARS ir Fridricho (*Friedreich*) ataksijos-kasdienio gyvenimo veiklos (angl. *Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) skales buvo atitinkamai 39,83 ir 10,29 balų. Vidutinis GAA1 kartotinių sekų ilgis buvo 714,8 porų. Tyrimo pradžioje 92,7 % pacientų buvo vaikščiojantys, 37,8 % buvo sirgę kardiomiopatija ir 2,4 % buvo sirgę cukriniu diabetu.

Gydymas Skyclarys reikšmingai pagerino mFARS rodiklius, mažiausiųjų kvadratų metodu apskaičiuotų vidurkių skirtumui esant -2,41 (standartinė paklaida 0,955), palyginti su placebo grupe (p = 0,0138) (3 lentelė). Vertinant visus mFARS skalės komponentus, įskaitant gebėjimą ryti (bulbarinę funkciją), viršutinių galūnių koordinaciją, apatinių galūnių koordinaciją ir stovėsenos stabilumą, rezultatai buvo palankesni gydymui Skyclarys, lyginant su placebo.

3 lentelė 1 tyrimo 2 dalis: vertinimo pagal mFARS skalę rezultatai (VAG)

	Skyclarys (N = 40)	Placebas (N = 42)
Bendras rodiklis pagal mFARS		
Pradinis rodiklis		
n	40	42
Vidurkis (SN)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
48 savaitė		
n	34	41
Vidurkis (SN)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Pokytis 48 savaitę, lyginant su pradiniu rodikliu		
MK vidurkis (SP)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
MK vidurkių skirtumas (SP)	-2,41 (0,955)	-
p reikšmė, plg. su placebo	0,0138	

Santrumpos: VAG = visa analizės grupė; MK = mažiausiųjų kvadratų metodas; mFARS = modifikuota Fridricho (*Friedreich*) ataksijos vertinimo skalė.

Pastaba: mFARS skalė apima nuo 0 iki 99 balų intervalą. Mažiausias kiekvienos mFARS dalies rodiklis yra 0. Didžiausias kiekvienos mFARS dalies rodiklis: 11 balų – vertinant bulbarinę funkciją, 36 balai – vertinant viršutinių galūnių koordinaciją, 16 balų – vertinant apatinių galūnių koordinaciją ir 36 balai – vertinant stovėsenos stabilumą.

Visoje atsitiktinių imčių populiacijoje (N = 103), kurią sudarė visi pacientai, nepaisant įgaubtos pėdos (*pes cavus*) būklės, Skyclarys pagerino mFARS rodiklius, lyginant su placebo, mažiausiųjų kvadratų metodu apskaičiuotam vidurkių skirtumui esant -1,94 (standartinė paklaida 0,894) (nominali p = 0,0331).

Atliekant žvalgomasias pogrupių analizes, mFARS pokyčių taškiniai įverčiai visuose pogrupiuose, sudarytuose pagal pradinį amžių, gebėjimą vaikščioti ir GAA1 kartotinių sekų ilgį, pastoviai buvo palankesni gydymui Skyclarys, lyginant su placebo (4 lentelė).

4 lentelė 1 tyrimo 2 dalis: mFARS rodiklių pokyčiai pogrupiuose (VAG) 48 savaitę

Pogrupis	Mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas ^a (95 % PI)	P reikšmė
Amžius		
< 18 metų (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 metų (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
GAA1 kartotinių sekų ilgis ≥ 675 poros		
Taip (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Ne (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Gebėjimas vaikščioti		
Nevaikšto (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Vaikšto (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; VAG = visa analizės grupė; GAA1 kartotinių sekų ilgis = trinukleotidų kartotinių sekų ilgis GAA1 alelyje, kurį sudaro 1 guaninas ir 2 adeninai; mFARS = modifikuota Fridricho (*Friedreich*) ataksijos vertinimo skalė.

^a Mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas lyginant Skyclarys su placebo.

Nors 1 tyrimas neturėjo statistinės galios skirtumui tarp pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių, kurios buvo vertinamos taikant paciento bendro įspūdžio apie būklės pokytį skalę (angl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) ir bendro klinikinės būklės pokyčių įspūdžio skalę (angl. *Clinical Global Impression of Change*, CGIC), nustatyti, rodiklių pagal PGIC ir CGIC skales skaitmeninė išraiška 48 savaitę pagrindinėje analizės populiacijoje pacientams, gydytiems Skyclarys, pagerėjo lyginant su placebo (mažiausių kvadratų [MK] vidurkių skirtumas pagal PGIC = -0,43, MK vidurkių skirtumas pagal CGIC = -0,13). Be to, pacientus gydant Skyclarys, pagerėjo rodiklių pagal FA-ADL skalę skaitmeninė išraiška lyginant su placebo, MK vidurkių skirtumui esant -1,30 balo (standartinė paklaida = 0,629).

Ilgalaikio atvirojo gydymo Skyclarys aposteriorinio (*post hoc*) lyginimo panašiausių atvejų (angl. *propensity-matched*) analizė parodė, kad Skyclarys gydomų pacientų mFARS balai po 3 metų buvo mažesni, palyginti su negydoma natūralios ligos eigos grupe. Šią žvalgomąją analizę reikia interpretuoti atsargiai dėl apribojimų, susijusių su duomenimis, sukauptais ne kontroliuojamojo tyrimo sąlygomis, kurie gali būti laikomi rezultatus iškreipiančiu veiksniumi.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Skyclarys tyrimų su nuo 2 metų iki jaunesnių kaip 16 metų vaikų populiacija duomenis Fridricho (*Friedreich*) ataksijos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems nevalgiusiems tiriamiesiems išgėrus omaveloksolono, vaistinių preparatą absorbuojant didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje paprastai susidarė po 7–14 valandų nuo dozės pavartojimo. Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergantiems pacientams nustatyta 2,3 karto greitesnė omaveloksolono absorbcija negu sveikiems tiriamiesiems.

Vaistinių preparatą vartojant su labai riebiu maistu, šiek tiek (1,15 karto) padidėjo plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivę ekstrapoliuojant nuo nulinio (0) laiko iki begalybės (AUC_{0-inf}), tačiau tai sukėlė 4,5 karto C_{max} padidėjimą, palyginti su vartojimu nevalgius. Skyclarys rekomenduojama vartoti be maisto.

Omaveloksolono $C_{\max}$ ir $AUC_{0-\infty}$ koncentracijos buvo panašios tiek kapsulės turinį suberiant į obuolių tyrėlę, tiek geriant vientisas kapsules. Omaveloksolono subėrus į obuolių tyrėlę, laiko iki pasiekiant $C_{\max}$ ($t_{\max}$) mediana sutrumpėjo nuo maždaug 10 valandų iki 6 valandų (žr. 4.2 skyrių).

Nei absoliutus, nei santykinis omaveloksolono biologinis įsisavinamumas nėra nustatytas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Bendra omaveloksolono ekspozicija kraujo plazmoje (AUC) didėjo nuo dozės priklausomu ir dozei proporcingu būdu, tačiau sveikų nevalgusių tiriamųjų organizme $C_{\max}$ didėjo lėčiau nei dozei proporcingu būdu.

Pasiskirstymas

Žmogaus organizme 97 % omaveloksolono jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Omaveloksolonas silpnai arba vidutiniškai prisiskverbia pro membraną. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 7361 l (105 l/kg).

Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę [^{14}C]-omaveloksolono dozę, nustatyta, kad omaveloksolonas šalinamas per eilę metabolizmo reakcijų, kurių metu dalyvaujant CYP3A4 jis virsta į 30 metabolitų, iš kurių kiekybiškai įvertinti ir identifikuoti yra 7 metabolitai. Metabolitai M22 ir M17 buvo pagrindiniai metabolitai plazmoje, kurie atitinkamai sudarė 18,6 % ir 10,9 % bendro plazmoje aptikto radioaktyvumo. Kiti metabolitai buvo nežymūs, kiekvienas iš jų sudarė mažiau kaip 10 % bendros radioaktyviosios ekspozicijos kraujo plazmoje. Nė vienas iš metabolitų nepasirūpina reikšmingu farmakologiniu aktyvumu.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę radioaktyviuoju izotopu žymėto omaveloksolono dozę, maždaug 92,5 % suvartotos radioaktyviosios medžiagos aptikta 528 valandų mėginių ėmimo laikotarpiu: 92,4 % išsiskyrė su išmatomis, o 0,1 % – su šlapimu. Didžioji išgertos dozės dalis (90,7 %) išsiskyrė su išmatomis per 96 valandas po pavartojimo.

Vidutinis tariamasis omaveloksolono klirensas iš kraujo plazmos yra 109 l/val., o vidutinis tariamasis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra 58 valandos (32–94 valandos).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Amžiaus, lyties ir kūno svorio įtaka omaveloksolono farmakokinetikai

Populiacijos farmakokinetikos analizės rodo, kad amžius (nuo 16 iki 71 metų), lytis ir kūno svoris kliniškai reikšmingos įtakos omaveloksolono farmakokinetikai neturi, todėl pagal šiuos veiksnius dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Populiacijos farmakokinetikos analizė patvirtino, kad ≥ 63 ml/min./1,73 m² apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio vertės reikšmingo poveikio omaveloksolono farmakokinetikai neturi. Vidutinio sunkumo arba sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaka omaveloksolono farmakokinetikai nežinoma.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), omaveloksolono klirensas buvo mažesnis, todėl omaveloksolono ekspozicija kraujo plazmoje buvo didesnė. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems nustatyta iki 65 % padidėjusi AUC ir 83 % padidėjusi $C_{\max}$, palyginti su

tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Sunkių kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems omaveloksolono AUC padidėjo 117 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Tačiau duomenų apie tiriamuosius, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, yra nedaug. Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), AUC pokyčių nebuvo, o C_{max} padidėjo tik 29 %. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rekomenduojamos dozės nurodytos 4.2 skyriuje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Remiantis mutageniškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo* rezultatais, omaveloksolonas laikomas mažo genotoksinio potencialo medžiaga. Omaveloksolonas nebuvo kancerogeniškas atliekant 6 mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrimą su rasH2 pelėmis, patinėliams ir patelėms skiriant iki maždaug 14,6 ir 54,5 kartų didesnes už atitinkamai didžiausias žmogui rekomenduojamas dozes (DŽRD) ir sisteminę ekspoziciją (AUC) Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergančių pacientų organizme.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė su omaveloksolonu susijusį toksinį poveikį. Žiurkėms kasdien iki 6 mėnesių per burną duodant klinikinę ekspoziciją atitinkančias dozes, po 28 dienų pasireiškė negrįžtamų inkstų pažeidimų (daugiažidininė inkstų geldelių degeneracija / regeneracija su proteinurija). Be to, žiurkėms ir beždžionėms skiriant dozę atitinkamai iki 6 ar 9 mėnesių, jau po 28 dienų stebėta grįžtamojo pobūdžio virškinimo trakto (priešskrandžio, stemplės, gerklų) hiperplazijos reiškinių. Didelių dozių grupės žiurkėms dozę skiriant 6 mėnesius, vienam patinėliui pasireiškusi plokščiojo epitelio hiperplazija buvo susijusi su plokščialąsteline karcinoma, apėmusia neliaukinį ir liaukinį skrandžio skyrius.

Poveikis vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi

Omaveloksoloną 1 mg/kg per parą, 3 mg/kg per parą ir 10 mg/kg per parą dozėmis duodant per burną žiurkių patinėliams 28 dienas prieš poravimąsi ir visu poravimosi laikotarpiu, o žiurkių patelėms – nuo 14 dienų prieš poravimąsi, visu poravimosi laikotarpiu ir iki nėštumo laikotarpio 7 dienos, nei patinėlių, nei patelių vaisingumo pokyčių nebuvo. Tačiau skiriant dozę, kuri pagal sisteminę ekspoziciją maždaug 6 kartus viršija didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), nustatyta embrionų žūtis prieš implantaciją ir po jos, rezorbcijų ir gyvybingų embrionų skaičiaus sumažėjimo reiškinių. Su žūtimi prieš implantaciją ir po jos susijusio poveikio nepasireiškė, kai dozė pagal sisteminę ekspoziciją maždaug 2 kartus viršijo DŽRD.

Poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi

Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą su žiurkėmis, žiurkėms per burną duodant dozę, atitinkančią maždaug 6 kartus DŽRD viršijančią sisteminę ekspoziciją, toksinio poveikio vaikingos patelės organizmui ir embriono ar vaisiaus anomalijų nenustatyta. Tačiau veikiant dozėmis, kuriomis pasiekama 19 kartų DŽRD viršijanti ekspozicija, žiurkėms nustatyta embrionų žūtis po implantacijos, rezorbcijos, taip pat gyvybingų vaisių skaičiaus, vados dydžio ir vaisiaus kūno svorio sumažėjimas. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai su triušiais parodė toksinį poveikį vaikingai patelei, kuris buvo susijęs su priešlaikiniu atsivedimu, nutrūkusiū nėštumu ir mažu vaisiaus kūno svoriu, skiriant dozes, kurios atitiko ekspoziciją, mažesnę (0,7 karto) už susidarančią vartojant DŽRD; tačiau tame pačiame tyrime vaisiaus anomalijų nepasireiškė skiriant dozes, kurios 1,4 karto viršijo DŽRD, remiantis sistetine ekspozicija.

Poveikis vystymuisi prieš ir po gimdymo

Tyrimais su žiurkėmis vertinant poveikį vystymuisi prieš ir po gimdymo, omaveloksolono skyrimas 1 mg/kg per parą, 3 mg/kg per parą ir 10 mg/kg per parą dozėmis ištisu laikotarpiu nuo organogenezės iki žindymo buvo susijęs su didesne procentine vadų su negyvais jaunikliais dalimi, mažesniu pirmosios kartos jauniklių išgyvenamumu ir mažesniais jauniklių kūno svorio vidurkiais. Skiriant

dozę, pagal sisteminę ekspoziciją maždaug 6 kartus viršijančią DŽRD, pirmosios kartos (F1) patelėms susilpnėjo reprodukcinė funkcija (sumažėjo vidutinis *corpora lutea* ir implantacijos vietų skaičius), o F1 kartos patinėliams stebėtas uždelstas lytinis brendimas. Gyvūnus veikiant doze, kuri pagal sisteminę ekspoziciją maždaug 2 kartus viršijo DŽRD, nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Kadangi omaveloksolono išsiskiria į gyvūnų pieną, jaunikliams stebėtas nuo dozės priklausantis omaveloksolono koncentracijos padidėjimas plazmoje. Poveikis buvo tiesiogiai susijęs su omaveloksolono ekspozicija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šlakas (E904)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu, indukciniu būdu folija užsandarintu polipropileno uždoriu.

Pakuotės dydis: 90 kapsulių.
Pakuotės dydis: 270 kapsulių (3 pakuotės po 90 kapsulių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. vasario 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – VIENETINĖ PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Skyclarys 50 mg kietosios kapsulės
omaveloxolomum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg omaveloksolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1786/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Skyclarys 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 3 BUTELIUKŲ PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Skyclarys 50 mg kietosios kapsulės
omaveloxolomum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg omaveloksolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

270 (3 pakuotės po 90) kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1786/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Skyclarys 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKAS, SKIRTAS VISOMS PATEIKIMO FORMOMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Skyclarys 50 mg kietosios kapsulės
omaveloxolomum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg omaveloksolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 kietųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Skyclarys 50 mg kietosios kapsulės omaveloksolonas (*omaveloxolonum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Skyclarys ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Skyclarys
3. Kaip vartoti Skyclarys
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Skyclarys
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Skyclarys ir kam jis vartojamas

Kas yra Skyclarys?

Skyclarys sudėtyje yra veikliosios medžiagos omaveloksolono, kuris Jūsų organizme suaktyvina tam tikrą baltymą Nrf2.

Kam Skyclarys vartojamas?

Skyclarys vartojamas suaugusiems ir ne jaunesniems kaip 16 metų paaugliams, sergantiems Fridricho (*Friedreich*) ataksija – judėjimo funkciją pažeidžiančia neurodegeneracine liga, – gydyti. Fridricho (*Friedreich*) ataksija yra reta paveldima liga, kuri laipsniškai vis labiau žaloja nervų sistemą ir sukelia judėjimo funkcijos sutrikimus.

Kaip Skyclarys veikia?

Baltymas, vadinamas Nrf2, Jūsų organizme atlieka itin svarbų vaidmenį valdydamas oksidacinį stresą (būklę, kuri gali pažeisti Jūsų organizmo ląsteles), be to, jis saugo nuo neurodegeneracinių ligų. Nrf2 aktyvumas Fridricho (*Friedreich*) ataksija sergančių pacientų organizme yra sumažėjęs. Skyclarys suaktyvina Nrf2, kad jis galėtų kovoti su oksidaciniu stresu.

Klinikiniame tyrime dalyvavę Skyclarys gydomi pacientai pasiekė geresnių neurologinės funkcijos vertinimo rezultatų negu pacientai, kurie vartojo neveiklią medžiagą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Skyclarys

Skyclarys vartoti draudžiama, jeigu yra alergija omaveloksolonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Skyclarys:

- jeigu sutrikusi Jūsų kepenų veikla, gydytojas gali nuspręsti Skyclarys dozę pakeisti arba iš viso nepradėti gydyti šiuo vaistu;
- prieš pradėdami vartoti Skyclarys pasakykite gydytojui apie visus Jūsų vartojamus vaistus.

Prieš Jums pradėdant vartoti Skyclarys gydytojas patikrins, ar gerai veikia Jūsų kepenys ir koks cholesterolio kiekis Jūsų organizme. Prieš Skyclarys vartojimo pradžią gydytojas taip pat ištirs BNP (B tipo natriuretinio peptido, kraujo tyrimo rodiklio širdies sutrikimams aptikti) kiekį Jūsų organizme.

Pasitarkite su gydytoju vartodami Skyclarys

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu vartodami Skyclarys staiga priaugote svorio, Jums ėmė tinti kojos, kulkšnys ar pėdos arba jaučiate, kad dūstate, nes tai gali būti sutrikusios širdies veiklos požymiai ir simptomai. Gydytojas nuspręs, kaip šią būklę gydyti ir ar galima toliau vartoti Skyclarys.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos (alerginė ar į alergiją panaši reakcija, kuri gali pasireikšti niežtinčiu išbėrimu ir odos išbėrimu).

Kol vartosite Skyclarys, gydytojas tikrins kraujo tyrimų rodiklius. Kai kurie kraujo tyrimai bus skirti kepenų funkcijai ištirti, kad būtų galima patikrinti, kaip Skyclarys vartojimo metu veikia Jūsų kepenys. Atsiradus kepenų veiklos sutrikimų, gydytojas spręs, ar reikia nutraukti Skyclarys vartojimą. Kitais kraujo tyrimais gydytojas tikrins cholesterolio ir BNP kiekį, kai pradėsite vartoti Skyclarys.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartodami Skyclarys netekote svorio.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Skyclarys vaikams ir paaugliams, kurie yra jaunesni nei 16 metų, nes vaisto poveikis šiai pacientų grupei dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Skyclarys

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu todėl, kad kai kurie vaistai gali turėti įtakos Skyclarys veikimui. Skyclarys taip pat gali paveikti kitų vaistų veikimą.

Tam tikri vaistai gali padidinti Skyclarys šalutinio poveikio riziką dėl jų sukeliama Skyclarys koncentracijos kraujyje padidėjimo. Tarp tokių vaistų minėtini:

- itrakonazolas, flukonazolas ar ketokonazolas (priešgrybeliniai vaistai, kuriais gydomos įvairios grybelinės infekcijos);
- ciklosporinas (vaistas, vartojamas po organų persodinimo);
- ciprofloksacinas arba klaritromicinas (antibiotikai, kuriais gydomos bakterinės infekcijos);
- fluvoksaminas (vaistas nuo depresijos, priklausantis selektyviems serotonino reabsorbcijos inhibitoriams [SSRI]).

Jeigu gydytojas paskirtų kurį nors iš šių vaistų, Jums gali prireikti sumažinti Skyclarys dozę, kad vartojant abu vaistus tuo pat metu nepasireikštų šalutinio poveikio.

Tam tikri vaistai gali susilpninti Skyclarys veiksmingumą sumažindami Skyclarys kiekį kraujyje. Tarp tokių vaistų minėtini:

- jonažolių žolė (vaistažolė, vartojama lengvai depresijai gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei gydyti);
- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, primidonas (vartojami epilepsijai gydyti);
- efavirenzas (vaistas, kuriuo gydoma ŽIV infekcija).

Skyclarys gali susilpninti kai kurių kitų vaistų veiksmingumą sumažindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tarp tokių vaistų minėtini:

- midazolamas (vartojamas kaip raminamasis vaistas, kuriuo taip pat gydomas sunkus susijaudinimas);

- repaglinidas (vaistas, skirtas II tipo cukriniam diabetui kontroliuoti);
- rozuvastatinas (statinų grupės vaistas, kuris padeda sumažinti kenksmingų lipidų kiekį organizme);
- hormoniniai kontraceptikai (kontracepcijos priemonės, kurios nuo nėštumo apsaugo hormoniniu būdu, pvz., tabletė, pleistras ar žiedas).

Pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate kokių nors vaistų, ypač prieš tai minėtų, nes jie gali turėti įtakos Skyclarys ar kitų vaistų veikimui.

Skyclarys vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Skyclarys venkite valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Skyclarys vartoti Jums draudžiama. Jeigu gydymo Skyclarys laikotarpiu pastotumėte, tuoj pat apie tai pasakykite gydytojui.

Apsauga nuo nėštumo

Vartojant Skyclarys, gali sumažėti hormoninių kontraceptikų veiksmingumas. Jums reikia pasirinkti kitą kontracepcijos metodą, pvz., nehormoninę gimdos priemonę, arba barjerinius kontraceptikus, pvz., prezervatyvus. Patikimą kontracepcijos metodą reikia naudoti gydymo Skyclarys metu ir bent 28 dienas po gydymo Skyclarys nutraukimo. Apie tai, koks kontracepcijos būdas Jums tinkamiausias, pasitarkite su gydytoju.

Žindymas

Tol, kol vartojate Skyclarys, nežindykite kūdikio. Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie pacientai, pavartoję šio vaisto, gali jausti nuovargį. Jeigu išgėrus Skyclarys, jaučiate nuovargį, venkite vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Skyclarys sudėtyje yra nereikšmingas natrio kiekis.

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Skyclarys

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra 150 mg (3 kapsulės) vieną kartą per parą.

Skyclarys vartojimas

- Kapsules reikia išgerti tuščiu skrandžiu bent vieną valandą prieš valgį arba praėjus dviem valandoms po valgio.
- Kiekvieną kartą kapsules gerkite maždaug tuo pačiu paros laiku.
- Kapsulę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu.
- Jeigu visos kapsulės nuryti nepajėgiate, ją atidarykite ir visą turinį suberkite į 2 valgomuosius šaukštus obuolių tyrelės. Paruošus obuolių tyrelės ir vaisto mišinį, jį reikia suvartoti tuoj pat. Nelaikykite obuolių tyrelės ir vaisto mišinio vėlesniam vartojimui.

Jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi, gydytojas gali nuspręsti pakeisti Skyclarys dozę arba gydymo šiuo vaistu nepradėti iš viso.

Kai kurie tuo pat metu su Skyclarys vartojami vaistai gali sukelti šalutinį poveikį. Jeigu gydytojas paskyrė vieną iš šių vaistų tuo metu, kai vartojate Skyclarys, jis gali sumažinti Skyclarys dozę, kad vartojant abu vaistus vienu metu nepasireikštų šalutinio poveikio.

Jeigu pavartoję įprastą dozę, ją išvėmėte, **negerkite** kitos kapsulės. Kapsules gerkite įprastu laiku kitą dieną.

Ką daryti pavartojus per didelę Skyclarys dozę

Jeigu išgėrėte didesnę Skyclarys dozę, nei gydytojo paskirta, tuoj pat apie tai pasakykite gydytojui. Turėkite šį lapelį su savimi.

Pamiršus pavartoti Skyclarys

Jeigu praleidote Skyclarys dozę, kitą dozę gerkite įprastu laiku kitą dieną. **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Skyclarys

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent gydytojas nurodytų tai daryti. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuris Skyclarys sukeliamas šalutinis poveikis gali būti arba gali tapti sunkus.

Nedelsdami **kreipkitės į gydytoją**, jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- virškinimo sutrikimai. Jums gali pasireikšti tokie simptomai:
 - pykinimas (šleikštulys);
 - viduriavimas;
 - vėmimas;
 - pilvo skausmas;
 - svorio sumažėjimas.

Jeigu pasireiškė bet kuris iš paminėtų šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Remdamasis kraujo tyrimų rezultatais, gydytojas gali pasakyti, kad Jums yra:

- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- padidėjęs BNP (širdies veiklos sutrikimų žymens) kiekis (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- cholesterolio ir trigliceridų pokyčiai kraujyje (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Gydytojas nuspręs, kaip šią būklę gydyti ir ar galima toliau vartoti Skyclarys.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Skyclarys

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- nuovargis;
- gerklės skausmas;
- nugaros skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- gripas;
- apetito sumažėjimas;
- padidėjęs jautrumas (alerginė ar į alergiją panaši reakcija, kuri gali pasireikšti niežtinčiu išbėrimu ir odos išbėrimu).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo takų infekcija (šlapimą pernešančių organų infekcija, ŠTI);
- skausmingos mėnesinės moterims (menstruacijų spazmai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Skyclarys

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu kapsulę atidarėte ir jos turinį sumaišėte su obuolių tyrele, obuolių tyrelės ir vaisto mišinį turite suvartoti tuoj pat po paruošimo. Žr. „Skyclarys vartojimas“ 3 skyriuje.

Pastebėjus pakuotės pažeidimo arba savavališko atidarymo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Skyclarys sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra omaveloksolonas.
- Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg omaveloksolono.
- Pagalbinės medžiagos yra
Kapsulės užpildas: pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kapsulės apvalkalas: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis FCF (E133), geltonasis geležies oksidas (E172)
Spausdinimo rašalas: šelakas (E904), titano dioksidas (E171)

Skyclarys išvaizda ir kiekis pakuotėje

Skyclarys 50 mg kietąją kapsulę sudaro neskaidrus šviesiai žalias korpusas, ant kurio baltu rašalu išspausdinta „RTA 408“, ir mėlynas dangtelis, ant kurio baltu rašalu išspausdinta „50“.

Skyclarys 50 mg tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 90 kietųjų kapsulių, ir pakuotėje, kurioje yra 3 buteliukai po 90 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas (-ai)
BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED
United Drug House
Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
D24 XKE5
Airija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

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

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

Portugal
Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.