

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 50 mg omaveloksolona (*omaveloxolonom*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Necaurspīdīga cietā kapsula, kurai ar baltu tinti uz gaiši zaļa korpusa uzdrukāts “RTA 408” un ar baltu tinti uz zila vāciņa uzdrukāts “50”. Kapsulas (0. izmērs) ir $21,7 \pm 0,3$ mm garas, un vāciņa ārējais diametrs ir $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Skyclarys ir indicētas Frīdreiha ataksijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Omaveloksolona lietošana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze pacientu ar Frīdreiha ataksiju ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 150 mg omaveloksolona (3 cietās kapsulas pa 50 mg katra) vienu reizi dienā.

Ja zāles tiek izņemtas, tās nedrīkst aizstāt ar papildu devu.

Ja deva ir izlaista, nākamā deva jālieto kā parasti nākamajā dienā. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Devas pielāgošana vienlaicīgi lietotai terapijai

Ieteicamās devas, lietojot omaveloksolonu vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitoriem vai induktoriem, ir aprakstītas 1. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās omaveloksolona devas izmaiņas, vienlaicīgi lietojot ar CYP3A4 inhibitoriem

Vienlaicīgi lietotā zāļu grupa	Ieteikumi par devām
Spēcīgs CYP3A4 inhibitors	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties: • samaziniet Skyclarys devu līdz 50 mg vienu reizi dienā, rūpīgi uzraugot nevēlamās blakusparādības; • ja rodas nevēlamās blakusparādības, vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir jāpārtrauc.
Vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties: • samaziniet Skyclarys devu līdz 100 mg vienu reizi dienā, rūpīgi uzraugot nevēlamās blakusparādības; • ja rodas nevēlamās blakusparādības, samaziniet Skyclarys devu līdz 50 mg vienu reizi dienā.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva jāsamazina līdz 100 mg vienu reizi dienā, rūpīgi uzraugot, vai nerodas nevēlamās blakusparādības. Ja rodas nevēlamās blakusparādības, jāapsver devas samazināšana līdz 50 mg vienu reizi dienā.

Jāizvairās no šo zāļu lietošanas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz omaveloksolona farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Skyclarys drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Omaveloxolone jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Skyclarys kapsulas jānorij veselas.

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas kapsulas, Skyclarys kapsulas var atvērt un visu saturu uzkaisīt uz 2 ēdamkarotēm ābolu biezeņa. Pacientiem viss zāļu/ēdiena maisījums jāizlieto nekavējoties tukšā dūšā

vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas. To nedrīkst uzglabāt turpmākai lietošanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās

Ārstēšana ar omaveloksolonu klīniskajos pētījumos pacientiem ar Frīdreiha ataksiju ir saistīta ar alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). 29,4% pacientu ārstēšanas laikā tika ziņots par aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos $\geq 3 \times$ normas augšējās robežas (NAR), maksimālās vērtības lielākajai daļai pacientu sasniedzot pirmajās 12 ārstēšanas nedēļās. Sākotnējam pieaugumam sekoja tendence normalizēties.

Pirms omaveloksolona lietošanas uzsākšanas, vienu reizi mēnesī pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā un periodiski pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām jāuzrauga ALAT, ASAT un bilirubīna līmenis. Ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās līdz $> 5 \times$ NAR, omaveloksolona lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pēc iespējas ātrāk jāatkārto aknu funkcionālie testi. Ja laboratoriskās novirzes stabilizējas vai izzūd, omaveloksolona lietošanu var atsākt. Ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās līdz $> 3 \times$ NAR un bilirubīna līmenis paaugstinās līdz $> 2 \times$ NAR, omaveloksolona lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāatkārto aknu funkcionālie testi. Testi jāturpina veikt atbilstoši nepieciešamībai. Kad laboratoriskās novirzes stabilizējas vai izzūd, Skyclarys lietošanu var atsākt ar atbilstošo aknu funkcijas uzraudzības biežumu.

Zāļu mijiedarbība

Omaveloksolonu galvenokārt metabolizē CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana var ievērojami palielināt omaveloksolona sistēmisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, jāapsver omaveloksolona devas samazināšana, veicot uzraudzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Omaveloksolona vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem var ievērojami samazināt omaveloksolona iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu), kas var samazināt omaveloksolona efektivitāti. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar omaveloksolonu, jābrīdina, ka viņi nedrīkst vienlaicīgi lietot CYP3A4 induktorus omaveloksolona lietošanas laikā. Ja iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Novirzes lipīdu rādītājos

Ārstēšana ar omaveloksolonu ir saistīta ar zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna līmeņa paaugstināšanos un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna līmeņa pazemināšanos. Pirms omaveloksolona lietošanas uzsākšanas jānovērtē lipīdu rādītāji, un ārstēšanas laikā tie periodiski jāuzrauga. Lipīdu rādītāju noviržu gadījumā jārīkojas atbilstoši standarta klīniskajām vadlīnijām.

B-tipa nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeņa paaugstināšanās

Ārstēšana ar omaveloksolonu ir saistīta ar BNP līmeņa paaugstināšanos, bet bez vienlaicīgas asinsspiediena paaugstināšanās vai saistītiem šķidruma pārslodzes vai sastrēguma sirds mazspējas gadījumiem. Salīdzinot ar sākotnējo līmeni 1. pētījumā kopumā 13,7% ar Skyclarys ārstēto pacientu BNP līmenis paaugstinājās un pārsniedza NAR (100 pg/ml), salīdzinot ar 3,8% pacientu, kuri saņēma placebo. BNP līmeņa paaugstināšanos virs 200 pg/ml novēroja 3,9% pacientiem, kurus ārstēja ar Skyclarys. Nav skaidrs, vai BNP līmeņa paaugstināšanās 1. pētījumā ir saistīta ar Skyclarys lietošanu vai sirds slimību saistībā ar Frīdreiha ataksiju.

Pētījumā, kurā lietoja radniecīgu savienojumu pacientiem ar cukura diabētu un hronisku nieru slimību (HNS), pārmērīgu daudzumu sirds mazspēju gadījumu šķidruma pārslodzes dēļ novēroja pacientiem ar IV stadijas HNS. Sākotnējais BNP līmenis > 200 pg/ml un iepriekšēja hospitalizācija dēļ sastrēguma sirds mazspējas tika identificēti kā sirds mazspējas riska faktori pacientiem ar IV stadijas HNS, bet ne pacientiem ar 3b stadijas HNS.

Pacientiem ar Frīdreiha ataksiju kardiomiopātija un cukura diabēts ir bieži sastopami. Pirms ārstēšanas un periodiski tās laikā ir jāveic BNP līmeņa uzraudzība. Pacienti jābrīdina par sastrēguma sirds mazspējas pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar šķidruma pārslodzi, piemēram, pēkšņu ķermeņa masas palielināšanos ($\geq 1,4$ kg 1 dienā vai $\geq 2,3$ kg 1 nedēļā), perifēro tūsku un elpas trūkumu. Ja attīstās šķidruma pārslodzes pazīmes un simptomi, BNP (vai NT-proBNP) līmenis ir jāuzrauga un jārikojas atbilstoši standarta klīniskajām vadlīnijām. Šķidruma pārslodzes novēršanas laikā ārstēšana ar Skyclarys ir jāpārtrauc. Ja šķidruma pārslodzi nevar atbilstoši ārstēt, Skyclarys lietošana ir jāizbeidz. Saskaņā ar klīnisko spriedumu stingri ieteicams biežāk uzraudzīt pacientus, kuri nesen hospitalizēti ar šķidruma pārslodzi esošās kardiomiopātijas, cukura diabēta IV stadijas HNS vai citas etioloģijas dēļ.

Ķermeņa masas samazināšanās

Ārstēšana ar Skyclarys ir saistīta ar nelielu ķermeņa masas samazināšanos. Pacientiem jāiesaka regulāri uzraudzīt savu ķermeņa masu. Ja rodas neizskaidrojama vai klīniski nozīmīga ķermeņa masas samazināšanās, jāveic pacienta sīkāka izmeklēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Skyclarys lietošana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakciju, tai skaitā nātrenes un izsitumu, attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 51 pacients, kurš 48 nedēļas tika ārstēts ar Skyclarys 150 mg/dienā, paaugstinātas jutības notikumus novēroja ļoti bieži ($\geq 1/10$). Neviens notikums nebija nopietns, un visi notikumi, par kuriem ziņoja dalībniekiem, kuri saņēma omaveloksolonu, bija vieglas smaguma pakāpes. Omaveloksolona grupā vidējais laiks līdz šī notikuma sākumam bija 135 dienas (minimālais laiks: 3 dienas; maksimālais laiks: 360 dienas; laika mediāna: 95 dienas). Pēcreģistrācijas periodā un citos klīniskajos pētījumos ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp nātreni un izsitumiem. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par vienu nopietnu paaugstinātas jutības gadījumu saistībā ar šīm zālēm, taču visi citos klīniskajos pētījumos ziņotie notikumi bija viegli vai vidēji smagi. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, jāuzsāk atbilstoši pasākumi, ja nepieciešams. Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības pazīmēm un simptomiem.

Skyclarys satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Omaveloksolons ir CYP3A4 substrāts. Spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vai CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ietekmēs omaveloksolona farmakokinētiku.

Citu zāļu ietekme uz omaveloksolona farmakokinētiku

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Klīniskajā pētījumā Skyclarys vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu, spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, palielināja laukumu zem līknes (AUC_{0-inf}) un maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) attiecīgi aptuveni 4 un 3 reizes. Klīniskajā pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem vienlaicīga verapamila (120 mg vienu reizi dienā) lietošana palielināja AUC un C_{max} attiecīgi 1,24 un 1,28 reizes. Verapamils ir zināms vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors un P-gp transportvielas inhibitors. Ja nav iespējams izvairīties no

vienlaicīgas spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, jāapsver omaveloksolona devas samazināšana, veicot uzraudzību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Daži spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru piemēri ir klaritromicīns, itraconazols, ketokonazols, ciprofloksacīns, ciklosporīns, flukonazols un fluvoksamīns.

Tā kā greipfrūti un greipfrūtu sula ir CYP3A4 inhibitori, pacienti jābrīdina, ka Skyclarys lietošanas laikā no tiem vajadzētu izvairīties (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori

Klīniskajā pētījumā omaveloksolona vienlaicīga lietošana ar efavirenu, vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru, samazināja laukumu zem līknes (AUC_{0-inf}) un maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) attiecīgi par aptuveni 49% un 38%. Iespējamā efektivitātes zuduma dēļ pacienti, kuri tiek ārstēti ar Skyclarys, jābrīdina, ka Skyclarys lietošanas laikā jāizvairās no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, un, ja iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana. Daži spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru piemēri ir karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons, rifampicīns, asinszāle un efavirens.

Omaveloksolona ietekme uz citām zālēm

Klīniskajos pētījumos ar 150 mg omaveloksolona veselām pētāmajām personām tika novērtēts sekojošais:

CYP3A4 substrāti

Lietojot vienlaicīgi ar omaveloksolonu, midazolāma, CYP3A4 substrāta, AUC samazinājās par aptuveni 45%, norādot, ka omaveloksolons ir vājš CYP3A4 induktors un var samazināt CYP3A4 substrātu iedarbību. Vienlaicīga lietošana ar Skyclarys var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pacientiem jāiesaka izvairīties no vienlaicīgas kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu (piem., kontraceptīvo tablešu, plāksteru, vaginālā riņķa), implantu un tikai progestīnu saturošu tablešu lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

CYP2C8 substrāti

Lietojot vienlaicīgi ar omaveloksolonu, CYP2C8 substrāta repaglinīda AUC samazinājās par aptuveni 35%, kas norāda, ka omaveloksolons ir vājš CYP2C8 induktors un var samazināt CYP2C8 substrātu iedarbību.

BCRP substrāti

Lietojot vienlaicīgi ar omaveloksolonu, BCRP un OATP1B1 substrāta rosuvastatīna AUC samazinājās par aptuveni 30%, kas norāda, ka omaveloksolons ir vājš BCRP induktors un var samazināt BCRP substrātu iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par omaveloksolona lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Skyclarys nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus. Pirms Skyclarys ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un 28 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Skyclarys var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientēm jāiesaka izvairīties no vienlaicīgas kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu (piem., kontraceptīvo tablešu, plāksteru, vaginālā riņķa) lietošanas. Sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot alternatīvu kontracepcijas metodi (piemēram, nehormonālu intrauterīnu sistēmu) vai papildu nehormonālu kontracepcijas līdzekli (piem., prezervatīvus) vienlaicīgas lietošanas laikā un 28 dienas pēc Skyclarys lietošanas pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

Klīniskā laktācijas pētījumā tika pierādīts, ka omaveloksolons izdalās mātes pienā un pēc vienreizējas 150 mg omaveloksolona devas iekšķīgas lietošanas tika noteikta minimāla (< 2%) vidējā relatīvā deva zīdaiņim - 0,37% (skatīt 5.2. apakšpunktu). Omaveloksolona koncentrācija ar krūti barotu zīdaiņu plazmā nav zināma.

Klīniskā pieredze ar krūti barotiem zīdaiņiem nav pieejama, tāpēc omaveloksolona lietošanas risku šādiem zīdaiņiem nevar izslēgt.

Jāizvērtē krūts barošanas ieguvumi bērna attīstībai un veselībai, ņemot vērā mātes klīnisko nepieciešamību pēc omaveloksolona, kā arī jebkādu iespējamo nevēlamo ietekmi uz zīdaiņi, kas tiek barots ar krūti, omaveloksolona lietošanas vai mātes pamatslimības dēļ.

Omaveloksolons ir konstatēts žurku pienā laktācijas laikā un izraisījis ar terapiju saistītu iedarbību pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par Skyclarys ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tēviņu vai mātišu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Omaveloksolons maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc omaveloksolona lietošanas var rasties nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot Skyclarys, ir paaugstināts ALAT līmenis un galvassāpes (katra 37,3%); ķermeņa masas samazināšanās (34,0%); slikta dūša (33,3%); paaugstināts ASAT līmenis un nogurums (katra 21,6%); caureja (19,6%); orofaringeālas sāpes (17,6%); vemšana (15,7%), muguras sāpes, muskuļu spazmas un augšējo elpceļu infekcija (katra 13,7%); un samazināta ēstgriba (11,8%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 51 pacients, 48 nedēļas saņemot ārstēšanu ar Skyclarys 150 mg/dienā (iedarbības laika mediāna 0,92 pacientgadi), ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības ir sīkāk aprakstītas 2. tabulā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Vēlamais termins	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas	Gripa	Ļoti bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība, tai skaitā nātrene un izsitumi ^a	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Vēlamais termins	Biežuma kategorija
	Hipertrigliceridēmija	Bieži
	Paaugstināts ļoti zema blīvuma lipoproteīnu līmenis	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Orofarīngēālās sāpes	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži
	Vēdera sāpes	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts ALAT līmenis	Ļoti bieži
	Paaugstināts ASAT līmenis	Ļoti bieži
	Paaugstināts GGT līmenis	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži
	Muskuļu spazmas	Ļoti bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Dismenoreja	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts BNP līmenis ^b	Bieži
	Ķermeņa masas samazināšanās ^c	Ļoti bieži

^aPēcreģistrācijas periodā ziņotie gadījumi, kuru biežums nav zināms.

^bPamatojoties uz laboratorijas novērtējumiem ar vērtībām > 200 pg/ml.

^cPamatojoties uz ķermeņa masu, kas noteikta klīnikā ar ķermeņa masas samazināšanos ārstēšanas laikā $\geq 5\%$.

ALAT = alanīnamīnotransferāze; ASAT = aspartātaminotransferāze; BNP = B-tipa nātrijurētiskais peptīds; GGT = gamma glutamīltransferāze.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar Skyclarys randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, slikta dūša radās 33,3% pacientu, caureja 19,6% pacientu, vemšana 15,7% pacientu, sāpes vēdera augšdaļā 9,8% pacientu un vēdera sāpes 7,8% pacientu. Visi notikumi tika novērtēti kā viegli vai vidēji smagi, un 75,8% radās pirmo 12 terapijas nedēļu laikā.

Aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Skyclarys, aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās nevēlamās blakusparādības iekļāva: ALAT līmeņa paaugstināšanos 37,3% pacientu, ASAT līmeņa paaugstināšanos 21,6% pacientu, bet gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanos 5,9% pacientu. Ārstēšanas pārtraukumi aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās dēļ bija vajadzīgi 11,8% no visiem ar Skyclarys ārstētajiem pacientiem. Viena pacienta (2%) dalība tika izbeigta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās dēļ, atbilstoši protokolam.

29,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar Skyclarys, novēroja ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos $\geq 3 \times \text{NAR}$, bet 15,7% gadījumu paaugstināšanos $\geq 5 \times \text{NAR}$. Paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ parasti bija pārejoša un atgriezeniska, un 80% šo pacientu maksimālo līmeni novēroja pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Nevienam no šiem pacientiem ALAT vai ASAT līmenis nebija $\geq 3 \times \text{NAR}$ viņu izstāšanās vizītē. Turpinot ārstēšanu vai pēc terapijas pārtraukšanas, vidējās vērtības parasti samazinājās līdz

sākotnējam stāvoklim. Nevienam pacientam netika konstatēta vienlaicīga kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $> 1,5 \times \text{NAR}$.

BNP līmeņa paaugstināšanās

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ar Skyclarys ārstētiem pacientiem novēroja BNP laboratorisko rādītāju palielināšanos. Vidējās BNP vērtības 4. nedēļā bija paaugstinātas un saglabājās paaugstinātas līdz 48. nedēļai, bet maksimālās vidējās vērtības novēroja 24. nedēļā. Vidējās BNP vērtības saglabājās zem NAR ($< 100 \text{ pg/ml}$). Kopumā 13,7% ar Skyclarys ārstēto pacientu novēroja BNP līmeņa paaugstināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un BNP līmeni virs NAR (100 pg/ml), salīdzinot ar 3,8% pacientu, kuri saņēma placebo; 3,9% pacientu ārstēšanas laikā BNP vērtības pārsniedza 200 pg/ml . BNP paaugstināšanās dēļ zāļu lietošana netika pārtraukta.

Novirzes lipīdu rādītājos

No pacientiem, kas tika ārstēti ar Skyclarys randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, par hipertrigliceridēmiju ziņoja 3,9% pacientu, par paaugstinātu ļoti zema blīvuma lipoproteīnu līmeni ziņoja 3,9% pacientu un par hiperholesterinēmiju ziņoja 2,0% pacientu. 48. nedēļā Skyclarys ārstēšanas grupā vidējais ZBL paaugstinājās par aptuveni 25 mg/dl un vidējais ABL samazinājās par aptuveni 5 mg/dl . Pēc Skyclarys lietošanas pārtraukšanas vidējais ZBL un ABL līmenis atgriezās sākotnējā stāvoklī.

Ķermeņa masas samazināšanās

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā par ķermeņa masas samazināšanos ziņoja 2,0% ar Skyclarys ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Nevienā ārstēšanas grupā netika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām vai lietošanas pārtraukšanu ēstgribas samazināšanās vai ķermeņa masas samazināšanās dēļ.

Ķermeņa masas samazināšanās tika novērota pēc 24. nedēļas. Pēc 48 nedēļu ārstēšanas vidējā ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija $1,35 \text{ kg}$ (SN $3,585 \text{ kg}$) Skyclarys grupā, un vidējā ķermeņa masas palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija $1,17 \text{ kg}$ (SN $4,108 \text{ kg}$) placebo grupā. No visiem pacientiem, kuru sākotnējais KMI bija $< 25 \text{ kg/m}^2$ abās ārstēšanas grupās (Skyclarys, $n = 37$; placebo, $n = 37$), ķermeņa masas samazināšanās vismaz par 5% no sākotnējā stāvokļa tika novērota 32,4% ar Skyclarys ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,7% ar placebo ārstēto pacientu.

Pediatriiskā populācija

Pamatojoties uz Skyclarys novērtējumu randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos, Skyclarys drošuma profils pediatriem pacientiem vecumā no 16 līdz mazāk par 18 gadiem ($n = 24$) atbilda drošuma profilam pieaugušajiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret Skyclarys pārdozēšanu nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga un viņiem ir jānodrošina attiecīgā atbalstošā ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: N07XX25

Darbības mehānisms

Precīzs darbības mehānisms, ar kura palīdzību omaveloksolons iedarbojas uz pacientiem ar Frīdreiha ataksiju, nav zināms. Ir pierādīts, ka omaveloksolons aktivē nukleāram faktoram (eritroīdatvasinātā-2)-līdzīgo 2 (Nrf2) transkripcijas ceļu *in vitro* un *in vivo* dzīvniekiem un cilvēkiem. Nrf2 transkripcijas ceļš ir iesaistīts šūnu atbildes reakcijā uz oksidatīvo stresu. Pieejami būtiski pierādījumi, ka pacientiem ar Frīdreiha ataksiju Nrf2 līmenis un aktivitāte šūnās tiek nomākta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Omaveloksolons saistās ar Kelch līdzīgu ECH asociēto proteīnu 1 (Keap1), - proteīnu, kas regulē Nrf2 aktivitāti. Saistīšanās ar Keap1 nodrošina Nrf2 nukleāro translokāciju un tā mērķa gēnu transkripciju. Tika pierādīts, ka fibroblastos, kas izolēti no pacientiem ar Frīdreiha ataksiju, omaveloksolons atjauno Nrf2 proteīnu līmeni un pastiprina Nrf2 aktivitāti. Tika arī pierādīts, ka peļu modeļos ar Frīdreiha ataksiju omaveloksolons uzlabo mitohondriju disfunkciju un atjauno oksidācijas-reducēšanas (*redox*) līdzsvaru šajās šūnās, kā arī neironos. Farmakodinamiskās aktivitātes pierādījumi tika novēroti ar omaveloksolonu ārstētiem pacientiem ar no devas atkarīgām izmaiņām Nrf2 mērķa gēnu produktos, seruma feritīna līmenī un GGT līmenī devu diapazonā no 20 mg līdz 300 mg. Pacientiem, kuri saņēma 160 mg omaveloksolona, parasti novēroja lielāko šo marķieru pieaugumu serumā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Omaveloksolona ietekme uz QT intervālu

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo un aktīvi kontrolētā, trīsvirzienu krusteniskā vispusīgā QTc pētījumā ar veselām pētāmajām personām omaveloksolons un tā galvenie metabolīti (M17 un M22) atsevišķi vai kopā neizraisīja klīniski nozīmīgu QTc pagarināšanos, jo divpusējā 90% TI aprēķina augšējā robeža bija zemāka par normatīvo sliekšņa vērtību – 10 msek. Pētījumā novērotā omaveloksolona vidējā C_{max} (319,4 ng/ml) bija 4,5 reizes lielāka par prognozēto vidējo C_{max} līdzsvara stāvoklī (71,5 ng/ml) Frīdreiha ataksijas pacientiem, un tas atbilda sliktākā gadījuma klīniskās iedarbības scenārijam ar C_{max} palielināšanos 4,5 reizes, ja omaveloksolonu lietoja kopā ar ēdienu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Skyclarys efektivitāte un drošums Frīdreiha ataksijas ārstēšanai novērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījuma (1. pētījums [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) divās daļās un tiek novērtēts šobrīd notiekošā atklātā 1. pētījuma pagarinājumā.

1. pētījuma 2. daļa

1. pētījuma 2. daļa bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru pētījums Skyclarys drošuma un efektivitātes novērtēšanai pacientiem ar Frīdreiha ataksiju 48 nedēļu ārstēšanas laikā. Kopumā 103 pacienti, tai skaitā 24 pusaudžus randomizēja (1:1), lai saņemtu 150 mg/dienā Skyclarys (N = 51) vai placebo (N = 52) grupā. Pacienti tika izslēgti no 1. pētījuma, ja viņiem pirms iesaistīšanās pētījumā BNP līmenis bija > 200 pg/ml vai anamnēzē bija klīniski nozīmīga kreisās puses sirds slimība un/vai klīniski nozīmīga sirds slimība, izņemot vieglu vai vidēji smagu kardiomiopātiju, kas bija saistīta ar Frīdreiha ataksiju. Turklāt pacienti tika izslēgti no 1. pētījuma, ja viņiem anamnēzē bija klīniski nozīmīga aknu slimība (piemēram, fibroze, ciroze, hepatīts) vai klīniski nozīmīgas novirzes skrīninga laboratoriskajos testos, tai skaitā, ja ALAT un/vai ASAT > 1,5 reizes pārsniedza NAR, bilirubīns > 1,2 reizes pārsniedza NAR, sārmainās fosfatāzes līmenis > 2 reizes pārsniedza NAR vai albumīns < zemāko normas robežu (ZNR). Randomizācija tika stratificēta pēc *pes cavus* statusa. *Pes cavus* populācija tika definēta kā pacienta laterālā atbalsta zudums, kas tika noteikts, atkarībā no

tā, vai zem pacienta pēdas arkas ar kabatas lukturīša gaismas palīdzību ir saredzama gaisma, kad pacients pārvietojas basām kājām un ar visa ķermeņa svaru. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija punktu izmaiņas modificētajā Frīdreiha ataksijas vērtējuma skalā (*modified Friedreich's Ataxia Rating Scale, mFARS*), salīdzinot ar placebo 48. nedēļā pacientiem bez *pes cavus* (t.i., pilns analīžu komplekts [*full analysis set, FAS*]; $n = 82$). mFARS ir klīniskās novērtēšanas rīks, lai novērtētu pacienta funkcionālo stāvokli, kas sastāv no 4 domēniem, lai izvērtētu bulbāro funkciju, augšējo ekstremitāšu koordināciju, apakšējo ekstremitāšu koordināciju un vertikālo stabilitāti. mFARS maksimālais punktu skaits ir 99, un zemāks mFARS punktu skaits norāda uz mazākiem fiziskiem traucējumiem. FAS 53,7% bija vīrieši. Vidējais vecums, uzsākot pētījumu bija 23,9 gadi, un Frīdreiha ataksijas konstatēšanas vidējais vecums bija 15,5 gadi. Sākotnējā stāvokļa mFARS un Frīdreiha ataksijas ikdienas dzīves aktivitātes (*Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living, FA-ADL*) rādītāji bija attiecīgi 39,83 un 10,29 punkti. Vidējais GAA1 atkārtojuma garums bija 714,8. Pētījuma sākumā 92,7% pacientu bija ambulatori, 37,8% anamnēzē bija kardiomiopātija un 2,4% pacientu anamnēzē bija cukura diabēts.

Ārstēšana ar Skyclarys ievērojami uzlaboja mFARS punktu skaitu, ar mazāko kvadrātu vidējo atšķirību -2,41 (standarta kļūda 0,955), salīdzinot ar placebo ($p = 0,0138$) (3. tabula). Visi mFARS novērtējuma komponenti, tai skaitā spēja norīt (bulbārās spējas), augšējo ekstremitāšu koordinācija, apakšējo ekstremitāšu koordinācija un vertikālā stabilitāte, deva priekšroku Skyclarys, salīdzinot ar placebo.

3. tabula. 1. pētījuma 2. daļa: mFARS rezultāti (FAS)

	Skyclarys(N = 40)	Placebo (N = 42)
Kopā mFARS		
Sākotnējais stāvoklis		
n	40	42
Vidējais (SN)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
48. nedēļa		
n	34	41
Vidējais (SN)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
48. nedēļas izmaiņas no sākotnējā stāvokļa		
LS vidējais (SK)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
LS vidējo atšķirība (SK)	-2,41 (0,955)	-
<i>p</i> - vērtība, salīdzinot ar placebo	0,0138	

Saīsinājumi: FAS = pilns analīžu komplekts; LS = mazāko kvadrātu metode; mFARS = modificēta Frīdreiha ataksijas vērtēšanas skala.

Piezīme: mFARS punktu skaits var svārstīties no 0 līdz 99 punktiem. Katrā mFARS sadaļā minimālais punktu skaits ir 0. Maksimālais punktu skaits katrā sadaļā ir šāds: 11 punkti par bulbāro funkciju, 36 punkti par augšējo ekstremitāšu koordināciju, 16 punkti par apakšējo ekstremitāšu koordināciju un 36 punkti par vertikālo stabilitāti.

Visā randomizētajā populācijā ($N = 103$), kurā bija iekļauti visi pacienti neatkarīgi no *pes cavus* statusa, Skyclarys uzlaboja mFARS punktu skaitu, salīdzinot ar placebo, ar mazāko kvadrātu vidējo atšķirību -1,94 (standarta kļūda 0,894) (nominālā p vērtība = 0,0331).

Izpētes apakšgrupu analīzēs punktu aplēses par izmaiņām mFARS konsekvēnti deva priekšroku Skyclarys, salīdzinot ar placebo apakšgrupās, kas pamatojās uz vecumu sākotnējā stāvoklī, ambulatoro stāvokli un GAA1 atkārtojuma garumu (4. tabula).

4. tabula. 1. pētījuma 2. daļa: mFARS izmaiņas 48. nedēļā dažādās apakšgrupās (FAS)

Apakšgrupa	Mazāko kvadrātu vidējo atšķirība ^a (95% TI)	p vērtība
Vecums		
< 18 gadi (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 gadi (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
GAA1 atkārtojuma garums ≥ 675		
Jā (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nē (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Ambulatorais stāvoklis		
Nav ambulators (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Ambulators (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; FAS = pilns analīžu komplekts; GAA1 atkārtojuma garums = trinukleotīdu atkārtojumu garums GAA1 alēlē, kas sastāv no 1 guanīna un 2 adenīniem; mFARS = modificēta Frīdreiha ataksijas vērtēšanas skala.

^a Mazāko kvadrātu vidējo atšķirība ir Skyclarys – placebo.

Lai gan 1. pētījums nebija paredzēts, lai noteiktu atšķirību galvenajos sekundārajos mērķa kritērijos, Pacientu globālais iespaids par izmaiņām (*Patient Global Impression of Change, PGIC*) un Klīniskais globālais iespaids par izmaiņām (*Clinical Global Impression of Change, CGIC*) parādīja, ka 48. nedēļā primārās analīzes populācijā PGIC un CGIC punktu skaits skaitliski uzlabojās ar Skyclarys ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo (mazāko kvadrātu metodes [least squares, LS] vidējo atšķirība PGIC = -0,43, LS vidējo atšķirība CGIC = -0,13). Turklāt, ārstējot pacientus ar Skyclarys, skaitliski uzlabojās arī FA-ADL punktu skaits, salīdzinot ar placebo, ar LS vidējo atšķirību -1,30 punkti (standarta kļūda = 0,629).

Post hoc, tendencēm atbilstošā ilgtermiņa atklātās ārstēšanas ar Skyclarys analīzē pacientiem, kuri tika ārstēti ar Skyclarys, pēc 3 gadiem bija zemāki mFARS rādītāji, nekā pacientiem salīdzinošajā slimības dabiskās norises grupā. Šī pētnieciskā analīze ir jāinterpretē piesardzīgi, ņemot vērā datu apkopošanas ierobežojumus ārpus kontrolēta pētījuma, kas varētu ieviest neskaidrību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Skyclarys pediatriskajā populācijā vecumā no 2 gadiem līdz mazāk par 16 gadiem Frīdreiha ataksijas ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas veselām personām tukšā dūšā parasti omaveloksolons uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 7 līdz 14 stundas pēc devas lietošanas. Pacientiem ar Frīdreiha ataksiju omaveloksolons uzsūcās 2,3 reizes ātrāk nekā veselām personām tukšā dūšā.

Lietojot vienlaicīgi ar maltīti ar augstu tauku saturu, nedaudz (1,15 reizes) palielinājās laukums zem plazmas koncentrācijas pret laika līknes no 0, ekstrapolējot līdz bezgalībai (AUC_{0-inf}), bet izraisīja 4,5 reizes lielāku C_{max} , salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Skyclarys ieteicams lietot atsevišķi no uztura.

Omaveloksolona C_{max} un AUC_{0-inf} rādītāji bija līdzīgi, kapsulas saturu uzkaisot uz ābolu biezeņa vai lietojot kā neskartu kapsulu. Uzkaisot uz ābolu biezeņa, laika mediāna līdz omaveloksolona C_{max} (t_{max}) sasniegšanai samazinājās no aptuveni 10 stundām līdz 6 stundām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Omaveloksolona absolūtā vai relatīvā biopieejamība nav noteikta.

Linearitāte/nelinearitāte

Kopējā omaveloksolona iedarbība plazmā (AUC) palielinājās atkarībā no devas un proporcionāli devai, bet personām tukšā dūšā $C_{\max}$ palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai.

Izkliede

97% omaveloksolona saistās ar plazmas proteīniem cilvēka plazmā. Omaveloksolons uzrāda zemu vai mērenu membrānas caurlaidību. Vidējais šķietamais izklijes tilpums ir 7361 l (105 l/kg).

Izkliede mātes pienā

Omaveloksolona izklijde mātes pienā tika pētīta 12 veselu laktējošu sieviešu grupā pēc vienreizējas 150 mg devas iekšķīgas lietošanas. Rezultāti liecina, ka zīdaiņi, kuri tiek baroti ar krūts pienu, var tikt pakļauti nelielai daļai no pieaugušo terapeitiskās devas – ģeometriskai vidējai zīdaiņa dienas devai 0,0076 mg/kg/dienā, kas atbilst ģeometriskajai vidējai relatīvajai zīdaiņa devai 0,37%.

Laktācija neietekmēja omaveloksolona farmakokinētisko profilu laktējošām sievietēm. Omaveloksolona saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām šajā populācijā bija 98,4%.

Biotransformācija

Pēc vienreizējas iekšķīgas [^{14}C]-omaveloksolona devas lietošanas veseliem vīriešiem konstatēja, ka omaveloksolons tiek izvadīts metabolisma ceļā ar CYP3A4 starpniecību līdz 30 metabolītu sērijai, no kuras 7 metabolīti tika kvantitatīvi noteikti un identificēti. Metabolīti M22 un M17 bija galvenie plazmas metabolīti, kas veidoja attiecīgi 18,6% un 10,9% no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pārējie metabolīti bija niecīgi, katrs veidojot mazāk nekā 10% no kopējās plazmas radioaktivitātes iedarbības. Nevienam no metabolītiem nav nozīmīgas farmakoloģiskās aktivitātes.

Eliminācija

Pēc vienreizējas iekšķīgas radioaktīvi iezīmētas omaveloksolona devas lietošanas veseliem vīriešiem aptuveni 92,5% no ievadītās radioaktīvās devas tika izvadīti 528 stundu savākšanas periodā: 92,4% ar fēcēm un 0,1% ar urīnu. Lielākā daļa (90,7%) lietotās devas izdalījās ar fēcēm 96 stundu laikā pēc zāļu lietošanas.

Vidējais šķietamais omaveloksolona plazmas klīrenss ir 109 l/h, un vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir 58 stundas (32 – 94 stundas).

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Vecuma, dzimuma un ķermeņa masas ietekme uz omaveloksolona farmakokinētiku

Populācijas farmakokinētiskās analīzes liecina, ka vecumam (16 – 71 gads), dzimumam vai ķermeņa masai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz omaveloksolona farmakokinētiku un, pamatojoties uz šiem faktoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Populācijas farmakokinētiskā analīze apstiprināja, ka aprēķinātās glomerulārās filtrācijas ātruma vērtības $\geq 63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ neuzrāda būtiski nozīmīgu ietekmi uz omaveloksolona farmakokinētiku. Vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz omaveloksolona farmakokinētiku nav zināma.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) omaveloksolona klīrenss bija samazināts, kā rezultātā palielinājās omaveloksolona

iedarbība plazmā. Personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem AUC palielinājās līdz pat 65% un $C_{\max}$ palielinājās par 83%, salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību. Personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem omaveloksolona AUC palielinājās par 117%, salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību. Tomēr dati par personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palika nemainīgs un $C_{\max}$ palielinājās tikai par 29%. Ieteicamā deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir aprakstīta 4.2. apakšpunktā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām omaveloksolona lietošana klīniski nozīmīgās devās pēc 28 dienu ilgas ikdienas iekšķīgas iedarbības līdz 6 mēnešiem ilgi bija saistīta ar neatgriezenisku nieru bojājumu (multifokālu nieru kanāliņu deģenerāciju/reģenerāciju, ko pavadīja proteīnūrija). Turklāt jau pēc 28 dienu lietošanas un līdz 6 vai 9 mēnešiem attiecīgi žurkām un pērtiķiem novēroja atgriezenisku hiperplāziju kuņģa un zarnu traktā (priekškuņģī, barības vadā, balsenē). Vienam žurku tēviņam lielās devas grupā, lietojot devu 6 mēnešus, plakanā epitēlija hiperplāzija bija saistīta ar plakanšūnu karcinomu, kas aptvēra kuņģa nedziedzeru un dziedzeru daļas.

Genotoksicitāte

Pamatojoties uz mutagenitātes testiem *in vitro* un *in vivo*, omaveloksolona genotoksiskais potenciāls uzskatāms par zemu.

Kancerogenitāte

Omaveloksolons nebija kancerogēns 6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēnu peļu tēviņiem un mātītēm, ja ar AUC pamatota sistēmiskā iedarbība attiecīgi 14,6 un 54,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, kuri saņem maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem (*maximum human recommended dose*, MHRD). Omaveloksolona ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā ar žurkām (85 nedēļas mātītēm un 87 nedēļas tēviņiem) atklāja neoplastiskas atrades aknās (žultsvados: holangioma un holangiokarcinoma), piena dziedzeros (adenokarcinoma un sarkoma), sēkliniekos (Leidiga šūnu adenoma) un taisnajā zarnā (plakanšūnu papilomas), lietojot devas ≥ 1 mg/kg, kas atbilst iedarbībai, kas ir mazāka par $1 \times$ klīnisko iedarbību plazmā, lietojot MHRD devu. Tā nozīme cilvēkiem pašlaik nav zināma.

Fertilitāte un agrīnā embrionālā attīstība

Omaveloksolons, kas tika ievadīts perorālās devās 1, 3 un 10 mg/kg/dienā žurku tēviņiem 28 dienas pirms pārošanās un visā pārošanās periodā un žurku mātītēm no 14 dienas pirms pārošanās, pārošanās periodā un līdz 7. grūtniecības dienai, neietekmēja tēviņu vai mātīšu fertilitāti. Tomēr pirms un pēc implantācijas, lietojot devu, kas aptuveni 6 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MHRD), pamatojoties uz sistēmisko iedarbību, novēroja embriju zudumu, rezorbciju un dzīvotspējīgo embriju skaita samazināšanos. Aptuveni 2 reizes pārsniedzot MHRD, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību, netika konstatēta ietekme uz pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas zudumu.

Embriofetālā attīstība

Embriofetālās toksicitātes pētījumā ar žurkām netika konstatēta toksicitāte mātītei vai embriofetālās anomālijas žurkām, lietojot perorālu devu, kas aptuveni 6 reizes pārsniedza MHRD, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību. Tomēr pie devām, kuru iedarbība 19 reizes pārsniedza MHRD, žurkām novēroja pēcimplantācijas zudumu, rezorbcijas, kā arī dzīvotspējīgo augļu skaita, metiena lieluma un augļa ķermeņa masas samazināšanos. Embriofetālais novērtējums par trušiem liecināja par toksisku ietekmi

uz mātīti, kas bija saistīta ar agrīnām dzemdībām un grūsnības pārtraukšanu, kā arī ar samazinātu augļa ķermeņa masu devas līmenī, kas atbilda iedarbībai, kas ir zemāka (0,7 reizes) nekā MHRD; tomēr tajā pašā pētījumā netika novērotas anomālijas augļiem, devai aptuveni 1,4 reizes pārsniedzot MHRD, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību.

Prenatālā un postnatālā attīstība

Prenatālā un postnatālā novērtējumā žurkām, omaveloksolona ievadīšana organoģenēzes periodā līdz laktācijas periodam devās 1, 3 un 10 mg/kg/dienā tika saistīta ar palielinātu procentuālo daudzumu ar nedzīvi dzimušiem mazuļiem metienā, samazinātu pirmās paaudzes žurku mazuļu izdzīvošanu un samazinātu vidējo žurku mazuļu ķermeņa masu. F1 mātītēm novēroja pavājinātu reproduktīvo funkciju (samazināts vidējais dzeltenā ķermeņa un implantācijas vietu skaits), bet F1 tēviņiem tika novērota aizkavēta dzimumnobriešana devas līmenī, kas aptuveni 6 reizes pārsniedza MHRD, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību. Lietojot devas, kas aptuveni 2 reizes pārsniedza MHRD, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību netika novērotas nevēlamās blakusparādības. Žurku mazuļiem novēroja no devas atkarīgu omaveloksolona koncentrācijas palielināšanos plazmā, ko izraisīja omaveloksolona izdalīšanās pienā. Ietekmei bija tieša saistība ar omaveloksolona iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais FCF (E 133)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar folijas starpliku.

Iepakojuma lielums: 90 kapsulas.
Iepakojuma lielums: 270 (3 iepakojumi pa 90) kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 9. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀS KARTONA KASTĪTES IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas
omaveloxolomum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg omaveloksolona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1786/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Skyclarys 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**3-PUDEĻU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas
omaveloxolomum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg omaveloksolona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

270 (3 iepakojumi pa 90) cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1786/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Skyclarys 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELE VISIEM IEPAKOJUMU VEIDIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas
omaveloxolomum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 50 mg omaveloksolona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas omaveloksolons (*omaveloxolonum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Skyclarys un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Skyclarys lietošanas
3. Kā lietot Skyclarys
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Skyclarys
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Skyclarys un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Skyclarys?

Skyclarys satur aktīvo vielu omaveloksolonu, kas aktivē specifisku proteīnu Nrf2 Jūsu organismā.

Kādam nolūkam Skyclarys lieto?

Skyclarys lieto, lai ārstētu pieaugušos un pusaudžus, kuri ir vismaz 16 gadus veci, un kuriem ir Frīdreiha ataksija, - neirodeģeneratīvi kustību traucējumi. Frīdreiha ataksija ir reta iedzimta slimība, kas izraisa progresējošus nervu sistēmas bojājumus un kustību traucējumus.

Kā Skyclarys darbojas?

Jūsu organismā esošajam proteīnam, ko sauc par Nrf2, ir galvenā loma oksidatīvā stresa pārvaldībā (stāvoklis, kas var bojāt Jūsu ķermeņa šūnas), un tam ir aizsargājoša loma pret neirodeģeneratīvām slimībām. Pacientiem ar Frīdreiha ataksiju Nrf2 proteīna aktivitāte ir samazināta. Skyclarys aktivē Nrf2, lai tas varētu pārvaldīt oksidatīvo stresu.

Klīniskajā pētījumā ar Skyclarys ārstētie pacienti guva labākus rezultātus neiroloģiskās funkcijas testos nekā pacienti, kuri tika ārstēti ar neaktīvu vielu.

2. Kas Jums jāzina pirms Skyclarys lietošanas

Nelietojiet Skyclarys, ja Jums ir alerģija pret omaveloksolonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Skyclarys lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts var izlemt mainīt devu vai neuzsākt ārstēšanu ar Skyclarys;
- pirms Skyclarys lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat.

Pirms Skylarys lietošanas uzsākšanas ārsts novērtēs, cik labi darbojas Jūsu aknas, un pārbaudīs holesterīna līmeni. Pirms Skylarys lietošanas uzsākšanas ārsts novērtēs arī BNP (B-tipa nātrijurētiskais peptīds, kuru nosaka asins analīzēs sirdsdarbības traucējumu noteikšanai) līmeni.

Skylarys lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Skylarys lietošanas laikā Jums rodas pēkšņs ķermeņa masas pieaugums, kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, vai elpas trūkums, kas var būt sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi. Ārsts izlems par ārstēšanu un to, vai jāturpina Skylarys lietošana.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādas paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiska vai alerģijai līdzīga reakcija, kas var ietvert niezošus izsitumus un izsitumus uz ādas).

Skylarys lietošanas laikā ārsts Jums nozīmēs asins analīzes. Tās ietvers aknu rādītāju asins analīzes, lai noskaidrotu, kā Jūsu aknas darbojas Skylarys lietošanas laikā. Aknu darbības traucējumu gadījumā ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc Skylarys lietošana. Citas asins analīzes, ko ārsts pārbaudīs pēc Skylarys lietošanas uzsākšanas ir holesterīna un BPN līmenis.

Pastāstiet ārstam, ja novērojat ķermeņa masas samazināšanos, lietojot Skylarys.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Skylarys bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam, jo šajā pacientu grupā tās vēl nav pētītas.

Citas zāles un Skylarys

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka dažas zāles var ietekmēt Skylarys darbību. Tāpat Skylarys var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Noteiktas zāles var palielināt Skylarys izraisītu blakusparādību risku, paaugstinot Skylarys koncentrāciju asinīs. Dažas no šīm zālēm ir:

- itrakonazols, flukonazols vai ketokonazols (pretsēnīšu zāles, ko lieto vairāku sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ciklosporīns (zāles, ko lieto pēc orgānu transplantācijas);
- ciprofloksacīns vai klaritromicīns (antibiotikas, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- fluvoksamīns (antidepresants, kas pazīstams kā selektīvs serotonīna atpakaļsaistes inhibitors [SSAI]).

Ja ārsts izraksta kādas no šīm zālēm, Skylarys devu varētu būt nepieciešams samazināt, lai novērstu blakusparādību rašanās iespēju, lietojot abas zāles vienlaicīgi.

Dažas zāles var samazināt Skylarys iedarbību, samazinot Skylarys koncentrāciju asinīs. Dažas no šīm zālēm ir:

- asinszāle (augu valsts līdzeklis, ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai);
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- efavirens (zāles, ko lieto HIV ārstēšanai).

Skylarys var samazināt dažu citu zāļu iedarbību, samazinot šo zāļu koncentrāciju asinīs. Dažas no šīm zālēm ir:

- midazolāms (lieto kā sedatīvu līdzekli un smaga uzbudinājuma ārstēšanai);
- repaglinīds (zāles II tipa cukura diabēta kontrolei);
- rosuvastatīns (statīnu zāles, ko lieto slikto lipīdu samazināšanai);
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (pretapaugļošanās līdzekļi, kas satur hormonus, lai novērstu grūtniecību, piemēram, tabletes, plāksteris vai vaginālais riņķis).

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas zāles, īpaši tās, kas minētas iepriekš, jo tās var ietekmēt Skylarys vai citu zāļu darbību.

Skyclarys kopā ar uzturu un dzērienu

Skyclarys lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošanas uzturā.

Grūtniecība

Jūs nedrīkstat lietot Skyclarys ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ja Skyclarys lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Kontracepcijas līdzekļi

Skyclarys lietošana var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Jums jāizmanto cita kontracepcijas metode, piemēram, nehormonāla IUD (intrauterīna ierīce) vai barjeras kontracepcijas līdzekļi, piemēram, prezervatīvi. Ārstēšanas ar Skyclarys laikā un 28 dienas pēc ārstēšanas ar Skyclarys pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas līdzekli.

Barošana ar krūti

Skyclarys izdalās mātes pienā. Jums un ārstam jāpārrunā Skyclarys lietošanas riski un ieguvumi laikā, kad barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem pēc šo zāļu lietošanas var rasties noguruma sajūta. Ja pēc Skyclarys lietošanas Jums rodas nogurums, izvairieties no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

Skyclarys satur nenožīmīgu daudzumu nātrija

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Skyclarys

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ieteicamā deva ir 150 mg (3 kapsulas) vienu reizi dienā.

Skyclarys lietošana

- Lietojiet kapsulas tukšā dūšā vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.
- Lietojiet kapsulas katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.
- Norijiet veselas kapsulas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Ja nevarat norīt veselas kapsulas, atveriet tās un uzkaisiet visu saturu uz 2 ēdamkarotēm ābolu biezeņa. Viss ābolu biezeņa/zāļu maisījums ir jāapēd uzreiz pēc tā pagatavošanas. Neuzglabāiet ābolu biezeņa/zāļu maisījumu vēlākai lietošanai.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts var izlemt mainīt devu vai neuzsākt ārstēšanu ar Skyclarys.

Dažas zāles var izraisīt blakusparādības, ja tās lieto vienlaicīgi ar Skyclarys. Ja ārsts izraksta kādas no šīm zālēm, kamēr lietojat Skyclarys, ārsts var samazināt Skyclarys devu, lai novērstu šo vienlaicīgi lietoto zāļu blakusparādību rašanās risku.

Ja pēc parastās devas lietošanas Jums rodas vemšana, **nelietojiet** papildu kapsulas. Nākamajā dienā lietojiet kapsulas kā parasti.

Ja esat lietojis Skyclarys vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Skyclarys vairāk nekā noteicis ārsts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzi šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Skyclarys

Ja esat izlaidis Skyclarys devu, nākamajā dienā lietojiet nākamo devu kā parasti. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Skyclarys

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas Skyclarys blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām:

ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- gremošanas traucējumi. Jums var būt tādi simptomi kā:
 - slikta dūša (nelabums);
 - caureja;
 - vemšana;
 - vēdera sāpes;
 - ķermeņa masas samazināšanās.

Ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu.

Pamatojoties uz Jūsu asins analīzēm, ārsts var konstatēt, ka Jums ir:

- augsts aknu enzīmu līmenis asinīs (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- paaugstināts BNP līmenis (sirdsdarbības traucējumu marķieris); (bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- izmaiņas holesterīna un triglicerīdu līmenī asinīs (bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Ārsts izlems par ārstēšanu un to, vai jāturpina Skyclarys lietošana.

Citas iespējamās Skyclarys blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- nogurums;
- iekaisis kakls;
- muguras sāpes;
- muskuļu spazmas;
- gripa;
- samazināta ēstgriba;
- paaugstināta jutība (alerģiska vai alerģijai līdzīga reakcija, kas var ietvert niezošus izsitumus un izsitumus uz ādas).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija (urīna izvades sistēmas infekcija, UTI);
- menstruālās sāpes sievietēm (menstruālās spazmas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Skyclarys

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja kapsula ir atvērta un sajaukta ar ābolu biezeni, viss ābolu biezeņa/zāļu maisījums ir jāapēd uzreiz pēc tā pagatavošanas. Skatīt 3. punktu “*Kā lietot Skyclarys*”.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Skyclarys satur

- Aktīvā viela ir omaveloksolons.
- Katra kapsula satur 50 mg omaveloksolona.
- Citas sastāvdaļas ir:
Kapsulas saturs: preželatinizēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds;
Kapsulas apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), briljantzilais FCF (E133), dzeltenais dzelzs oksīds (E172);
Apdrukas tinte: šellaka (E904), titāna dioksīds (E171).

Skyclarys ārējais izskats un iepakojums

Skyclarys 50 mg cietās kapsulas ir ar baltu uzrakstu “RTA 408” uz necaurspīdīga gaiši zaļā kapsulas korpusa un baltu uzrakstu “50” uz zilā kapsulas vāciņa.

Skyclarys 50 mg ir pieejamas iepakojumā, kas satur 90 cietās kapsulas, un iepakojumā, kas satur 3 pudeles, katra ar 90 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs(-i)

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel.: + 371 68 688 158

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.