

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skyclarys 50 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg omaweloksolonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Nieprzezroczysta kapsułka twarda z oznaczeniem „RTA 408” nadrukowanym białym tuszem na jasnozielonym korpusie oraz oznaczeniem „50” nadrukowanym białym tuszem na niebieskim wieczku. Kapsułki (rozmiar 0) mają długość $21,7 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$. Średnica zewnętrzna nasadki wynosi $7,64 \text{ mm} \pm 0,06 \text{ mm}$.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Skyclarys jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie omaweloksolonem powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów chorujących na ataksję Friedreicha.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg omaweloksolonu (3 kapsułki twarde po 50 mg) raz na dobę.

W razie wymiotów nie należy uzupełniać zwróconego leku poprzez przyjęcie dodatkowej dawki.

W razie pominięcia dawki, kolejną dawkę należy przyjąć tak jak zwykle następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacja dawki w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków.

Zalecane dawkowanie omaweloksolonu podawanego jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami bądź induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4 opisano w Tabeli 1 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 1: Zalecana modyfikacja dawki omaweloksolonu w sytuacji jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4

Grupa leków podawanych jednocześnie	Zalecenie dotyczące dawkowania
Silny inhibitor CYP3A4	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania: • Zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 50 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. • Jeśli wystąpią działania niepożądane należy przerwać jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4.
Umiarkowany inhibitor CYP3A4	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania: • Zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 100 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. • Jeśli wystąpią działania niepożądane należy ponownie zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 50 mg raz na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A według Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B według Childa-Pugha) dawkę należy zmniejszyć do 100 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. Jeśli wystąpią działania niepożądane należy rozważyć zmniejszenie dawki do 50 mg raz na dobę.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano wpływu umiarkowanych ani ciężkich zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne omaweloksolonu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skyclarys u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego.

Omaweloksolon należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Kapsułki produktu leczniczego Skyclarys należy połykać w całości.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek w całości, kapsułki produktu leczniczego Skyclarys można otworzyć i wysypać ich zawartość do przecieru jabłkowego (w ilości 2 łyżek stołowych). Pacjenci powinni spożyć mieszaninę leku i przecieru jabłkowego niezwłocznie, na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Mieszaniny nie należy przechowywać w celu późniejszego podania (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie z użyciem omaweloksolonu w badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z ataksją Friedreicha, wiązało się ze wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (patrz punkt 4.8). Występujący w trakcie leczenia wzrost aktywności aminotransferaz do poziomu ≥ 3 -krotności górnej granicy normy (GGN) zaobserwowano u 29,4% pacjentów, a wartości maksymalne aktywności tych enzymów stwierdzono u większości pacjentów w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia. Po początkowym wzroście aktywności aminotransferaz wątrobowych obserwowano tendencję w kierunku ich normalizacji.

Aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny należy oznaczać przed rozpoczęciem podawania omaweloksolonu, raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo, zależnie od wskazań klinicznych. W razie wzrostu aktywności AlAT lub AspAT do poziomu >5 -krotności GGN podawanie omaweloksolonu należy natychmiast przerwać i możliwie jak najszybciej powtórzyć badania czynnościowe wątroby. Po uzyskaniu stabilizacji lub normalizacji nieprawidłowych wartości można wznowić podawanie omaweloksolonu. Jeśli dojdzie do wzrostu aktywności AlAT lub AspAT do poziomu >3 -krotności GGN przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny do poziomu >2 -krotności GGN, podawanie omaweloksolonu należy natychmiast przerwać i powtórzyć badania czynnościowe wątroby. Monitorowanie czynności wątroby należy kontynuować w zależności od sytuacji. Po stabilizacji lub normalizacji nieprawidłowych wartości można wznowiać podawanie produktu leczniczego Skyclarys wraz z odpowiednio częstym wykonywaniem badań czynnościowych wątroby.

Interakcje z innymi lekami

Omaweloksolon jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może skutkować istotnym wzrostem ogólnoustrojowej ekspozycji na omaweloksolon (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego podawania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki omaweloksolonu i wdrożenie obserwacji (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie omaweloksolonu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może skutkować istotnym zmniejszeniem ekspozycji na omaweloksolon (patrz punkt 4.5), co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności omaweloksolonu. Pacjentów leczonych omaweloksolonem należy poinformować o konieczności unikania jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 podczas przyjmowania omaweloksolonu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nieprawidłowości w stężeniach lipidów

Leczenie omaweloksolonem wiązało się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości

(HDL). Przed rozpoczęciem stosowania omaweloksolonu należy ocenić parametry lipidowe i monitorować je okresowo w trakcie leczenia. W razie nieprawidłowości w stężeniach lipidów należy postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Wzrost stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP)

Leczenie omaweloksolonem wiązało się ze wzrostem stężenia BNP, któremu jednak nie towarzyszył wzrost ciśnienia krwi ani powiązane zdarzenia w postaci retencji płynów czy zastoinowej niewydolności serca. W badaniu 1 do wzrostu stężenia BNP względem wartości wyjściowej i powyżej GGN (100 pg/ml) doszło łącznie u 13,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys i u 3,8% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost stężenia BNP powyżej 200 pg/ml wyniósł 3,9% w grupie leczonej produktem leczniczym Skyclarys. Nie jest jasne, czy wzrost stężenia BNP w badaniu 1 był związany ze stosowaniem produktu leczniczego Skyclarys, czy też z chorobą serca powiązaną z ataksją Friedreicha.

W badaniu, w którym oceniano stosowanie podobnego związku chemicznego u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek (PChN), u pacjentów z PChN w stadium IV zaobserwowano dodatkowe zdarzenia w postaci niewydolności serca, wynikające z retencji płynów. Stężenie wyjściowe BNP >200 pg/ml oraz wcześniejszą hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca zidentyfikowano jako czynniki ryzyka niewydolności serca u pacjentów z PChN w stadium IV, jednak nie w przypadku pacjentów z PChN w stadium 3b.

Kardiomiopatia i cukrzyca to częste choroby u pacjentów z ataksją Friedreicha. Stężenie BNP należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia i monitorować okresowo w czasie terapii. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zastoinowej niewydolności serca związanej z retencją płynów, takich jak nagły wzrost masy ciała ($\geq 1,4$ kg w ciągu 1 doby lub $\geq 2,3$ kg przez 1 tydzień), obrzęk obwodowy oraz duszność. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z retencją płynów należy monitorować stężenie BNP (lub NT-BNP) i wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie produktem leczniczym Skyclarys należy przerwać na czas terapii lekami znoszącymi retencję płynów. Jeśli nie jest możliwe opanowanie retencji płynów, to leczenie z użyciem produktu leczniczego Skyclarys należy zakończyć. Na podstawie oceny klinicznej zdecydowanie zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów niedawno hospitalizowanych z powodu retencji płynów spowodowanej kardiomiopatią, cukrzycową chorobą nerek w IV stadium lub innymi przyczynami.

Zmniejszenie masy ciała

Leczenie z użyciem produktu leczniczego Skyclarys wiązało się z łagodnym zmniejszeniem masy ciała. Należy poinstruować pacjentów o konieczności regularnego kontrolowania masy ciała. U pacjentów z niewyjaśnioną lub istotną klinicznie redukcją masy ciała należy przeprowadzić dodatkową ocenę.

Reakcje nadwrażliwości

Stosowanie produktu leczniczego Skyclarys wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywki i wysypki (patrz punkt 4.8).

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w którym uczestniczyło 51 pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w dawce 150 mg na dobę przez 48 tygodni, nadwrażliwość występowała bardzo często ($\geq 1/10$). Żadne takie zdarzenie nie było ciężkie, a wszystkie zdarzenia zgłoszone u uczestników otrzymujących omaweloksolon miały łagodne nasilenie. Średni czas do wystąpienia zdarzenia w grupie leczonej omaweloksolonem wynosił 135 dni (minimum: 3 dni, maksimum: 360 dni, mediana: 95 dni). Reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywkę i wysypkę, zgłaszano również po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz w innych badaniach klinicznych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono jeden ciężki przypadek nadwrażliwości, a wszystkie zdarzenia zgłaszane w innych badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Jeśli

wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy w razie potrzeby podjąć odpowiednie środki. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach nadwrażliwości.

Produkt leczniczy Skyclarys zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Omaeloksolon jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 bądź induktorami CYP3A4 będzie miało wpływ na farmakokinetykę omaeloksolonu.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę omaeloksolonu

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie produktu Skyclarys z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, skutkowało około 4-krotnym i 3-krotnym wzrostem, odpowiednio, pola powierzchni pod krzywą (AUC_{0-inf}) oraz maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}). W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły zdrowe osoby, jednoczesne podawanie werapamilu (120 mg raz na dobę) skutkowało 1,24-krotnym i 1,28-krotnym wzrostem, odpowiednio, AUC i C_{max} . Werapamil to znany umiarkowany inhibitor CYP3A4 oraz inhibitor transportera P-gp. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego podawania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Skyclarys i wdrożenie obserwacji (patrz punkty 4.2 i 4.4). Silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 są na przykład klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, cyprofloksacyna, cyklosporyna, flukonazol i fluwoksamina.

Ponieważ grejpfruty oraz sok grejpfrutowy to inhibitory CYP3A4, pacjentów należy poinformować o konieczności unikania ich spożywania podczas stosowania produktu leczniczego Skyclarys (patrz punkt 4.4).

Silne lub umiarkowane induktory CYP3A4

W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie omaeloksolonu z efawirenzem, umiarkowanym induktorem CYP3A4, zmniejszało pole powierzchni pod krzywą (AUC_{0-inf}) oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o, odpowiednio, około 49% i 38%. Ze względu na możliwość utraty skuteczności, pacjentów leczonych produktem Skyclarys należy poinformować o konieczności unikania stosowania silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 podczas przyjmowania produktu Skyclarys i rozważenia zastosowania alternatywnych leków, jeśli to możliwe. Silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 są na przykład karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, ziele dziurawca oraz efawirenz.

Wpływ omaeloksolonu na inne produkty lecznicze

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania omaeloksolonu w dawce 150 mg u zdrowych uczestników oceniano następujące leki:

Substraty CYP3A4

Wartość AUC midazolamu, substratu CYP3A4, malała o około 45% w sytuacji jednoczesnego podawania z omaeloksolonem, co wskazuje, że omaeloksolon jest słabym induktorem CYP3A4 i może zmniejszać ekspozycję na substraty CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem Skyclarys może prowadzić do zmniejszenia skuteczności hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania jednoczesnego stosowania ze złożonymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi (np. tabletkami, plastrami, krążkami), implantami i tabletkami zawierającymi tylko progestagen (patrz punkt 4.6).

Substraty CYP2C8

Wartość AUC repaglinidu, substratu CYP2C8, malała o około 35% w sytuacji jednoczesnego podawania z omaweloksolonem, co wskazuje, że omaweloksolon jest słabym induktorem CYP2C8 i może zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2C8.

Substraty BCRP

Wartość AUC rozuwastatyny, substratu BCRP i OATP1B1, malała o około 30% w sytuacji jednoczesnego podawania z omaweloksolonem, co wskazuje, że omaweloksolon jest słabym induktorem BCRP i może zmniejszać ekspozycję na substraty BCRP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania omaweloksolonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Skyclarys nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Pacjenci powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Skyclarys, w trakcie terapii, a także przez 28 dni po jej zakończeniu.

Produkt leczniczy Skyclarys może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania jednoczesnego stosowania ze złożonymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi (np. tabletkami, plastrami, krążkami). Kobiety stosujące hormonalne leki antykoncepcyjne należy poinformować o konieczności stosowania alternatywnej metody antykoncepcji (np. niezawierającej hormonów wkładki domaciczej) lub dodatkowej niehormonalnej metody antykoncepcji (np. prezerwatyw) podczas jednoczesnego stosowania z produktem Skyclarys i przez 28 dni po zakończeniu terapii.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności omaweloksolonu w mleku ludzkim. Omaweloksolon został stwierdzony w mleku samic szczura, co skutkowało związanym z leczeniem wpływem na potomstwo (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków. Produkt leczniczy Skyclarys nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Skyclarys na płodność u ludzi. Dane z badań na zwierzętach nie wskazują na negatywny wpływ na płodność u samców ani u samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Omaweloksolon może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas podawania omaweloksolonu może wystąpić zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania produktu leczniczego Skyclarys były wzrost aktywności AlAT oraz ból głowy (37,3% w każdym przypadku); zmniejszenie masy ciała (34,0%); nudności (33,3%); wzrost aktywności AspAT oraz zmęczenie (21,6% w każdym przypadku); biegunka (19,6%); ból jamy ustnej i gardła (17,6%); wymioty (15,7%), ból pleców, skurcze mięśni i grypa (13,7% w każdym przypadku) oraz zmniejszenie łaknienia (11,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w którym uczestniczyło 51 pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w dawce 150 mg na dobę przez 48 tygodni (mediana ekspozycji: 0,92 pacjentolat), przedstawiono w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest definiowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane uszeregowano według malejącego nasilenia. Wybrane działania niepożądane opisano dodatkowo pod Tabelą 2.

Tabela 2 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Termin preferowany	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Bardzo często
	Zakażenie układu moczowego	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i wysypka ^a	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipertriglicerydemia	Często
	Wzrost stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Ból w górnej części jamy brzusznej	Często
	Ból w jamie brzusznej	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności AlAT	Bardzo często
	Wzrost aktywności AspAT	Bardzo często
	Wzrost aktywności GGT	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
	Skurcze mięśni	Bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesne miesiączkowanie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia BNP ^b	Często
	Zmniejszenie masy ciała ^c	Bardzo często

^a Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki o nieznanym częstości występowania.

^b Na podstawie ocen laboratoryjnych przy wartościach > 200 pg/ml.

^c Na podstawie pomiaru masy ciała w klinice i zmniejszenia masy ciała w trakcie leczenia o $\geq 5\%$.

AlAT — aminotransferaza alaninowa; AspAT — aminotransferaza asparaginianowa; BNP — peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*); GGT — gamma-glutamylotransferaza.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej wystąpiły nudności, biegunka, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej oraz ból w jamie brzusznej u, odpowiednio, 33,3%, 19,6%, 15,7%, 9,8% i 7,8% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a 75,8% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Wzrost aktywności aminotransferaz

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, działania niepożądane dotyczące wzrostu aktywności aminotransferaz były następujące: wzrost aktywności ALAT, wzrost aktywności AspAT oraz wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) u, odpowiednio, 37,3%, 21,6% i 5,9% pacjentów. Do przerw w leczeniu z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz doszło u 11,8% pacjentów leczonych produktem Skyclarys. U jednego pacjenta (2%) zakończono leczenie zgodnie z protokołem z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys częstość występowania podwyższonego stężenia ALAT lub AspAT ≥ 3 -krotności GGN i ≥ 5 -krotności GGN w trakcie leczenia wynosiła odpowiednio 29,4% i 15,7%. Wzrost aktywności na poziomie ≥ 3 -krotności GGN zasadniczo miał przejściowy i odwracalny charakter, przy czym u 80% z tych pacjentów maksymalne poziomy aktywności wystąpiły w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. U żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono aktywności ALAT lub AspAT na poziomie ≥ 3 -krotności GGN podczas wizyty związanej z zakończeniem leczenia. Podczas kontynuacji leczenia lub po przerwaniu terapii średnie wartości aktywności tych enzymów zasadniczo zmniejszały się do obserwowanych wyjściowo. U żadnego pacjenta nie stwierdzono równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej do poziomu $>1,5$ -krotności GGN.

Wzrost stężenia BNP

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys zaobserwowano wzrost stężenia BNP w badaniach laboratoryjnych. Średnie stężenia BNP były podwyższone w tygodniu 4. i pozostały zwiększone do tygodnia 48., z maksymalnym średnim zwiększeniem w tygodniu 24. Średnie stężenia BNP pozostały poniżej GGN (<100 pg/ml). Do wzrostu stężenia BNP względem wartości wyjściowych i powyżej GGN (100 pg/ml) doszło łącznie u 13,7% pacjentów leczonych produktem Skyclarys i u 3,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 3,9% pacjentów podczas leczenia stężenie BNP przekroczyło wartość 200 pg/ml. Nie doszło do przypadków przerwania leczenia ze względu na wzrost stężenia BNP.

Nieprawidłowości w stężeniach lipidów

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej hipertriglicydemię stwierdzono u 3,9% pacjentów, wzrost stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości stwierdzono u 3,9% pacjentów, a hipercholesterolemię u 2,0% pacjentów. W tygodniu 48. w grupie otrzymującej produkt Skyclarys średnie stężenie LDL zwiększyło się o około 25 mg/dl, a średnie stężenie HDL zmniejszyło o około 5 mg/dl. Po zakończeniu podawania produktu Skyclarys średnie stężenia LDL i HDL powróciły do wartości wyjściowych.

Zmniejszenie masy ciała

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej zmniejszenie masy ciała stwierdzono u 2,0% pacjentów leczonych produktem Skyclarys i 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. W żadnej z grup terapeutycznych nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych ani przypadków zakończenia leczenia z powodu zmniejszonego łaknienia czy redukcji masy ciała.

Zmniejszenie masy ciała obserwowano po tygodniu 24. Średnie zmniejszenie masy ciała względem punktu wyjściowego po 48 tygodniach leczenia wyniosło 1,35 kg (SD: 3,585 kg) w grupie otrzymującej produkt Skyclarys i 1,17 kg (SD: 4,108 kg) w grupie przyjmującej placebo. Wśród wszystkich pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem BMI <25 kg/m² w obu grupach terapeutycznych (Skyclarys: n = 37; placebo: n = 37) utratę masy ciała o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej zaobserwowano u 32,4% pacjentów otrzymujących produkt Skyclarys oraz 2,7% pacjentów przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Na podstawie oceny stosowania produktu leczniczego Skyclarys w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo profil bezpieczeństwa produktu Skyclarys u dzieci i młodzieży w wieku od 16 lat do poniżej 18 lat (n = 24) był zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste antidotum dla produktu leczniczego Skyclarys. W razie przedawkowania należy wdrożyć uważną obserwację pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX25

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, nie jest znany. Wykazano, że omaweloksolon aktywuje szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*, Nrf2) w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* u zwierząt i ludzi. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją istotne dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z ataksją Friedreicha występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2.

Działanie farmakodynamiczne

Omaweloksolon wiąże się z białkiem Keap1 (ang. *Kelch-like ECH-associated protein 1*), które reguluje aktywność czynnika Nrf2. Związanie z białkiem Keap1 umożliwia translokację do jądra komórkowego czynnika Nrf2 i transkrypcję docelowych genów. Wykazano, że w fibroblastach wyizolowanych od pacjentów z ataksją Friedreicha omaweloksolon przywraca stężenia białka Nrf2 oraz zwiększa jego aktywność. Wykazano również, że omaweloksolon odwraca nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów oraz przywraca równowagę oksydoredukcyjną w tych komórkach, a także w neuronach pobranych z mysich modeli ataksji Friedreicha. U pacjentów leczonych omaweloksolonem w zakresie dawek od 20 mg do 300 mg zaobserwowano dowody na aktywność farmakodynamiczną w postaci zależnych od dawki zmian ilości produktów docelowych genów czynnika Nrf2, ferrytyny oraz GGT w surowicy. Największy wzrost tych markerów w surowicy w

stosunku do wartości wyjściowych wykazano na ogół u pacjentów otrzymujących omaweloksolon w dawce 160 mg.

Wpływ omaweloksolonu na odstęp QT

W randomizowanym, kontrolowanym placebo i porównawczą substancją czynną badaniu TQTc (dokładna ocena wpływu na odstęp QTc, ang. thorough QTc), prowadzonym u zdrowych osób w tróstronnym układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby, omaweloksolon i jego główne metabolity (M17 i M22) pojedynczo lub w połączeniu nie powodowały klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTc, ponieważ górna granica estymacji dwustronnego 90% CI wydłużenia odstępu QTc była poniżej akceptowalnej i nie budzącej obaw w zakresie bezpieczeństwa wartości 10 ms. W badaniu średnia wartość C_{max} omaweloksolonu wyniosła 319,4 ng/ml i była 4,5-krotnie wyższa od przewidywanej średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym (71,5 ng/ml) u pacjentów z ataksją Friedreicha. Wartość ta obejmuje najgorszy scenariusz ekspozycji klinicznej 4,5-krotnego wzrostu C_{max} , w przypadku, gdy omaweloksolon jest podawany z pokarmem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Skyclarys w leczeniu ataksji Friedreicha oceniono w dwóch częściach randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej (badanie 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) oraz w trwającej fazie przedłużenia badania 1 prowadzonej metodą otwartej próby.

Część 2 badania 1

Część 2 badania 1 była randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Skyclarys u pacjentów z ataksją Friedreicha w trakcie 48 tygodni leczenia. W sumie 103 pacjentów, w tym 24 pacjentów w wieku dorastania, przydzielono w drodze randomizacji (1:1) do grupy otrzymującej produkt Skyclarys w dawce 150 mg na dobę (N = 51) lub grupy placebo (N = 52). Z badania 1 wykluczano pacjentów, u których stężenie BNP było na poziomie >200 pg/ml przed rozpoczęciem badania, występowała istotna klinicznie choroba lewego serca i (lub) istotna klinicznie choroba serca w wywiadzie z wyjątkiem kardiomiopatii związanej z ataksją Friedreicha o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Dodatkowo z udziału w badaniu 1 wykluczono pacjentów z istotną klinicznie chorobą wątroby w wywiadzie (np. zwłóknienie, marskość wątroby, zapalenie wątroby) lub istotnymi klinicznie nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych podczas badań przesiewowych, w tym aktywnością AlAT i (lub) AspAT >1,5-krotności GGN, stężeniem bilirubiny >1,2-krotności GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej >2-krotności GGN lub stężeniem albuminy poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych (DGN). Randomizację stratyfikowano według występowania stopy wydrążonej. Populację ze stopą wydrążoną definiowano jako osoby charakteryzujące się utratą podparcia w części bocznej stopy. Pacjentów klasyfikowano do tej grupy, gdy u pacjenta stojącego boso i obciążającego stopę w badaniu można było dostrzec światło latarki pod łukiem stopy. Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności omaweloksolonu była zmiana wyniku w zmodyfikowanej skali oceny ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) w porównaniu z placebo w tygodniu 48. u pacjentów bez stopy wydrążonej (tj. w populacji pełnej analizy [FAS]; n = 82). mFARS to narzędzie do oceny klinicznej, które umożliwia ocenę funkcjonowania pacjenta i które obejmuje 4 podskale oceniające funkcje opuszkowe, koordynację kończyn górnych, koordynację kończyn dolnych oraz stabilność w pozycji pionowej. Maksymalny wynik oceny w skali mFARS to 99, przy czym niższe wyniki oceny w skali mFARS wskazują na mniejsze upośledzenie sprawności fizycznej. Mężczyźni stanowili 53,7% populacji FAS. Średni wiek wynosił 23,9 lat w momencie włączenia do badania, a średni wiek, w którym wystąpiła ataksja Friedreicha — 15,5 lat. Wyniki oceny w skali mFARS oraz w skali oceny codziennych czynności w przypadku ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living*, FA-ADL) wynosiły wyjściowo, odpowiednio, 39,83 i 10,29 punktu. Średnia liczba powtórzeń GAA1 wyniosła 714,8. W chwili włączenia do badania 92,7% pacjentów było chodzących, u 37,8% występowała kardiomiopatia w wywiadzie, a u 2,4% — cukrzyca w wywiadzie.

Leczenie produktem leczniczym Skyclarys skutkowało istotną poprawą wyników w skali mFARS z różnicą w średniej, obliczoną metodą najmniejszych kwadratów, na poziomie -2,41 (błąd standardowy: 0,955) w porównaniu z placebo ($p = 0,0138$) (Tabela 3). W przypadku wszystkich elementów oceny w skali mFARS, w tym zdolności do przełykania (funkcje opuszkowe), koordynacji kończyn górnych, koordynacji kończyn dolnych i stabilności w pozycji wyprostowanej, stwierdzono większą skuteczność produktu leczniczego Skyclarys w porównaniu z placebo.

Tabela 3 Część 2 badania 1: wyniki oceny w skali mFARS (FAS)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Całkowity wynik oceny w skali mFARS		
Wartości wyjściowe		
n	40	42
Średnia (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Tydzień 48.		
n	34	41
Średnia (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Zmiana w tygodniu 48. względem wartości wyjściowej		
Średnia obliczona MNK (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Różnica w średniej obliczonej MNK (SE)	-2,41 (0,955)	-
Wartość p w por. z placebo	0,0138	

Skróty: FAS — populacja pełnej analizy (ang. *Full Analysis Set*); MNK — metoda najmniejszych kwadratów; mFARS — zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's ataxia rating scale*).

Uwaga: wyniki oceny w skali mFARS mogą się mieścić w przedziale 0–99 punktów. W przypadku każdej części skali mFARS minimalny wynik oceny to 0. Maksymalne wyniki oceny w przypadku każdej części są następujące: 11 punktów w części dotyczącej czynności opuszki, 36 punktów w części oceniającej koordynację kończyn górnych, 16 punktów w części dotyczącej koordynacji kończyn dolnych oraz 36 punktów w części oceniającej stabilność w pozycji wyprostowanej.

W populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (N = 103), która obejmowała wszystkich pacjentów niezależnie od występowania stopy wydrążonej, stosowanie produktu leczniczego Skyclarys skutkowało poprawą w skali mFARS w porównaniu z placebo, a średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -1,94 (błąd standardowy: 0,894) (nominalna wartość $p = 0,0331$).

W analizach eksploracyjnych podgrup wyodrębnionych ze względu na: wiek, zdolność chodzenia oraz liczbę powtórzeń GAA1 z zastosowaniem metody estymacji punktowej do oszacowania zmian w skali mFARS, konsekwentnie wykazano korzyści ze stosowania produktu leczniczego Skyclarys w porównaniu do placebo (Tabela 4).

Tabela 4 Część 2 badania 1: zmiana wyniku oceny w skali mFARS w tygodniu 48. w podgrupach (FAS)

Podgrupa	Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów ^a (95% CI)	Wartość p
Wiek		
<18 lat (n = 20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥18 lat (n = 62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Liczba powtórzeń GAA1 ≥675		
Tak (n = 39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Nie (n = 28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325

Podgrupa	Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów ^a (95% CI)	Wartość p
Zdolność chodzenia		
Pacjent niechodzący (n = 6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Pacjent chodzący (n = 76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Skróty: CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); FAS — populacja pełnej analizy (ang. *Full Analysis Set*); liczba powtórzeń GAA1 — liczba powtórzeń trinukleotydowych w allelu GAA1, składających się z 1 guaniny oraz 2 adenin; mFARS — zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's ataxia rating scale*).

^a Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów to różnica pomiędzy wartością dla produktu leczniczego Skyclarys a placebo.

Chociaż badanie 1 nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia różnicy w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, w skali PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) oraz w skali CGIC (ang. *Clinical Global Impression of Change*, CGIC), to wyniki uzyskane w obu skalach PGIC i CGIC w tygodniu 48. przez pacjentów leczonych produktem Skyclarys były liczbowo lepsze niż u pacjentów otrzymujących placebo w populacji objętej analizą pierwotną (średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (MNK) w przypadku skali PGIC = -0,43 i w przypadku skali CGIC = -0,13). Dodatkowo leczenie produktem leczniczym Skyclarys skutkowało liczbowo poprawą w skali FA-ADL w porównaniu z placebo, a średnia różnica obliczona MNK wyniosła -1,30 punktu (błąd standardowy = 0,629).

Analiza *post hoc* długoterminowego otwartego badania leczenia produktem leczniczym Skyclarys, z grupą kontrolną dobraną na zasadzie *propensity matching*, wykazała, że pacjenci leczeni produktem Skyclarys mieli niższe wyniki w skali mFARS po 3 latach w porównaniu z dobraną grupą o naturalnym przebiegu choroby. Tę analizę eksploracyjną należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na ograniczenia danych zebranych poza kontrolowanym badaniem, które mogą być obciążone błędem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Skyclarys w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 16 lat w leczeniu ataksji Friedreicha (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omaweloksolon ulega wchłanianiu po podaniu doustnym na czczo zdrowym uczestnikom, a szczytowe stężenia w osoczu obserwowano zwykle po 7–14 godzinach od podania dawki. U pacjentów z ataksją Friedreicha wykazano 2,3-krotnie szybsze wchłanianie na czczo omaweloksolonu niż u zdrowych uczestników.

Równoczesne podanie z posiłkiem bogatym w tłuszcze skutkowało niewielkim zwiększeniem (1,15-krotnym) pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu w czasie od czasu 0 ekstrapolowanego do nieskończoności ($AUC_{0-\infty}$), jednak powodowało 4,5-krotne zwiększenie wartości C_{max} w porównaniu z podaniem na czczo. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Skyclarys między posiłkami.

Wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ dla omaweloksolonu były zbliżone zarówno w sytuacji wymieszania zawartości kapsułki z przecierem jabłkowym, jak i podczas podawania nieotwartych kapsułek. Mediana czasu do osiągnięcia stężenia C_{max} (t_{max}) w przypadku omaweloksolonu uległa skróceniu z około 10 godzin do 6 godzin w sytuacji wymieszania zawartości kapsułek z przecierem jabłkowym (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono bezwzględnej ani względnej dostępności biologicznej omaweloksolonu.

Liniowość lub nielineowość

Całkowita ekspozycja na omaweloksolon w osoczu (AUC) rosła w sposób zależny od dawki i proporcjonalny do dawki, jednak wartość C_{max} rosła w mniejszym stopniu niż proporcjonalny do dawki u zdrowych uczestników przyjmujących lek na czczo.

Dystrybucja

Omaweloksolon w 97% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Omaweloksolon ma zdolność do przechodzenia przez błony komórkowe w stopniu od niskiego do umiarkowanego. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 7361 l (105 l/kg).

Metabolizm

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki omaweloksolonu znakowanej izotopem [^{14}C] zdrowym mężczyznom stwierdzono, że omaweloksolon jest eliminowany w drodze metabolizmu przy udziale CYP3A4 i jest rozkładany do serii 30 metabolitów, spośród których 7 oceniono ilościowo i zidentyfikowano. Metabolity M22 i M17 były głównymi metabolitami w osoczu i stanowiły odpowiednio 18,6% oraz 10,9% całkowitej radioaktywności osocza. Inne metabolity występowały w mniejszej ilości, a każdy z nich odpowiadał za mniej niż 10% całkowitej radioaktywności osocza. Żaden z metabolitów nie wykazuje istotnej aktywności farmakologicznej

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym mężczyznom pojedynczej dawki omaweloksolonu znakowanego izotopem promieniotwórczym w trakcie 528 godzin zbiórki odzyskano blisko 92,5% podanego znacznika: 92,4% w kale i 0,1% w moczu. Większość (90,7%) podanej dawki została odzyskana w kale w ciągu 96 godzin od podania.

Średni pozorny klirens omaweloksolonu w osoczu wynosi 109 l/h, a średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w osoczu — 58 godzin (32–94 h).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wpływ wieku, płci i masy ciała na farmakokinetkę omaweloksolonu

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wskazują, że wiek (16–71 lat), płeć i masa ciała nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetkę omaweloksolonu oraz że nie jest konieczna modyfikacja dawki w oparciu o te czynniki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej potwierdzono, że szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego na poziomie ≥ 63 ml/min/1,73 m² nie wpływał w istotnym stopniu na farmakokinetkę omaweloksolonu. Wpływ umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne omaweloksolonu nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (klasy B i C według Childa-Pugha) klirens omaweloksolonu uległ obniżeniu, co skutkowało wyższą ekspozycją na omaweloksolon w osoczu. W przypadku osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono wzrost o maksymalnie 65% i 83%, odpowiednio, wartości AUC i C_{max} w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC dla omaweloksolonu zwiększyła się o 117% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Jednak dane pochodzące od osób z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A wg Childa-Pugha) nie stwierdzono zmiany wartości AUC, przy wzroście wartości C_{max} o zaledwie 29%. Zalecane dawkowanie w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby opisano w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Na podstawie panelu badań mutagenności w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono, że omaweloksolon wykazuje niski potencjał genotoksyczności. Nie stwierdzono rakotwórczości omaweloksolonu w trwającym 6 miesięcy badaniu dotyczącym rakotwórczości u myszy rasH2 do dawek odpowiadających 14,6-krotności i 54,5-krotności (odpowiednio w przypadku samców i samic) maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum human recommended dose*, MHRD) oraz ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) u pacjentów z ataksją Friedreicha.

W danych przedklinicznych ujawniono działania toksyczne związane ze stosowaniem omaweloksolonu. U szczurów stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie nerek (wieloogniskową degenerację/regenerację kanalików nerkowych, której towarzyszył białkomocz) przy poziomach dawki istotnych klinicznie u szczurów po 28 dniach ekspozycji na dawki podawane doustnie raz na dobę w okresie maksymalnie 6 miesięcy. Co więcej, u szczurów oraz małp stwierdzono przypadki odwracalnej hiperplazji w przewodzie pokarmowym (przedżołądku, przełyku, krtani) już po 28 dniach podawania leku w okresie maksymalnie 6 lub 9 miesięcy, odpowiednio w przypadku szczurów i małp. U jednego samca szczura z grupy otrzymującej wysoką dawkę po 6 miesiącach podawania leku hiperplazja płaskonabłonkowa była związana z rakiem płaskonabłonkowym obejmującym część niegruczołową oraz gruczołową żołądka.

Wpływ na płodność oraz wczesny rozwój w życiu płodowym

Omaweloksolon podawany w dawkach doustnych wynoszących 1, 3 i 10 mg/kg mc./dobę samcom szczura na 28 dni przed kryciem oraz w okresie krycia, a także samicom szczura na 14 dni przed kryciem, w okresie krycia oraz do 7. dnia ciąży nie wywierał wpływu na płodność samców ani samic. Jednak po dawce odpowiadającej około 6-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MHRD), na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej, zaobserwowano przypadki poronień przed implantacją i po implantacji, resorpcję zarodków oraz zmniejszenie liczby zarodków zdolnych do rozwoju. Nie stwierdzono wpływu na poronienia przed implantacją i po implantacji po dawce odpowiadającej około 2-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MHRD) na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej.

Wpływ na rozwój zarodka i płodu

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów nie stwierdzono działań toksycznych u samic ani nieprawidłowości w rozwoju zarodka i płodu po podaniu dawki doustnej odpowiadającej około 6-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MHRD) na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej. Jednak dla dawek pozwalających na uzyskanie ekspozycji odpowiadającej 19-krotności MHRD u szczurów obserwowano poronienia po implantacji, resorpcję zarodków, zmniejszoną liczbę zarodków zdolnych do rozwoju, zmniejszenie liczebności miotu oraz zmniejszenie masy ciała płodu. W ocenach dotyczących wpływu na rozwój zarodka i płodu u królików wykazano działania toksyczne u samic, które wiązały się z przedwczesnymi porodami i poronieniami, a także niską masą ciała płodu po dawce odpowiadającej ekspozycji niższej (0,7-krotność) od obserwowanej w przypadku MHRD. Jednak w tym samym badaniu nie zaobserwowano wad płodu po dawce odpowiadającej około 1,4-krotności MHRD na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej.

Wpływ na rozwój w życiu płodowym i po urodzeniu

W ocenach dotyczących wpływu na rozwój w życiu płodowym i po urodzeniu u szczurów podawanie omaweloksolonu w okresie od organogenezy do laktacji w dawkach 1, 3 i 10 mg/kg mc./dobę wiązało się ze wzrostem odsetka miotów z martwymi urodzeniami, zmniejszoną przeżywalnością potomstwa w pierwszym pokoleniu oraz zmniejszeniem średniej masy ciała potomstwa. Zaobserwowano zmniejszenie zdolności do reprodukcji (zmniejszenie średniej liczby ciałek żółtych oraz miejsc implantacji) u samic z pokolenia F1 oraz opóźnienie dojrzewania płciowego u samców z pokolenia F1 po dawce odpowiadającej około 6-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MHRD) na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej. Dla dawki odpowiadającej około 2-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MHRD) na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej nie stwierdzono działań niepożądanych. U potomstwa zaobserwowano zależny od dawki wzrost stężenia omaweloksolonu w osoczu ze względu na przenikanie omaweloksolonu do mleka samic. Te działania zostały bezpośrednio powiązane z ekspozycją na omaweloksolon.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana przeżelowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka kapsułki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz

Szelak (E904)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości z zakrętką z polipropylenu wyposażoną w zabezpieczenie uniemożliwiające otwarcie przez dzieci i zamknięcie foliowe zgrzewane indukcyjnie.

Opakowanie zawierające 90 kapsułek.

Opakowanie zawierające 270 kapsułek (3 opakowania po 90 kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lutego 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego <wytwórców odpowiedzialnych> za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany planu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z JEDNĄ BUTELKĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skyclarys 50 mg kapsułki, twarde
omaweloksolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg omaweloksolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1786/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Skyclarys 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE Z 3 BUTELKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skyclarys 50 mg kapsułki, twarde
omaweloksolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg omaweloksolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

270 (3 opakowania po 90) kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1786/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Skyclarys 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA W PRZYPADKU WSZYSTKICH POSTACI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skyclarys 50 mg kapsułki, twarde
omaweloksolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg omaweloksolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Skyclarys 50 mg kapsułki twarde omaweloksolon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Skyclarys i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skyclarys
3. Jak przyjmować lek Skyclarys
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Skyclarys
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Skyclarys i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Skyclarys?

Lek Skyclarys zawiera substancję czynną omaweloksolon, która aktywuje w organizmie swoiste białko Nrf2.

W jakim celu stosuje się lek Skyclarys?

Lek Skyclarys jest stosowany w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 16 lat chorujących na ataksję Friedreicha, neurodegeneracyjne zaburzenie ruchowe. Ataksja Friedreicha to rzadka choroba dziedziczna, która powoduje postępujące uszkodzenie układu nerwowego i problemy z poruszaniem się.

Jak działa lek Skyclarys?

Białko Nrf2 odgrywa w organizmie kluczową rolę w radzeniu sobie ze stresem oksydacyjnym (który może powodować uszkodzenie komórek), a także wywiera ochronny wpływ przed chorobami neurodegeneracyjnymi. U pacjentów z ataksją Friedreicha aktywność białka Nrf2 jest zmniejszona. Lek Skyclarys aktywuje białko Nrf2, dzięki czemu może ono zapewniać ochronę przed stresem oksydacyjnym.

W badaniach klinicznych pacjenci otrzymujący lek Skyclarys osiągnęli lepsze wyniki w testach oceniających czynność układu nerwowego niż pacjenci przyjmujący substancję nieaktywną.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skyclarys

Kiedy nie przyjmować leku Skyclarys,

- jeśli pacjent ma uczulenie na omaweloksolon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Skyclarys należy omówić to z lekarzem:

- Jeśli pacjent ma problemy z wątrobą, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub o nierozpoczynaniu leczenia lekiem Skyclarys.
- Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach, jakie pacjent przyjmuje przed rozpoczęciem stosowania leku Skyclarys.

Lekarz oceni czynność wątroby pacjenta, a także sprawdzi stężenie cholesterolu przed rozpoczęciem stosowania leku Skyclarys. Sprawdzi również stężenie BNP (peptydu natriuretycznego typu B, ocenianego za pomocą badania krwi w kierunku problemów z sercem) przed rozpoczęciem stosowania leku Skyclarys.

W trakcie stosowania leku Skyclarys należy omówić to z lekarzem:

Jeśli podczas stosowania leku Skyclarys wystąpią: nagły wzrost masy ciała, obrzęk nóg, kostek lub stóp, duszność, które mogą być objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi problemów z sercem, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję dotyczącą leczenia oraz określi, czy terapia lekiem Skyclarys powinna być kontynuowana.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości (reakcja alergiczna lub podobna do alergicznej, która może obejmować swędzącą wysypkę i wysypkę skórą), należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Podczas stosowania leku Skyclarys lekarz będzie wykonywał u pacjenta badania krwi, oceniające czynność wątroby. W razie wystąpienia problemów z wątrobą lekarz zdecyduje, czy nie należy przerwać leczenia lekiem Skyclarys. Inne badania krwi wykonywane przez lekarza będą obejmowały sprawdzenie stężenia cholesterolu oraz BNP po rozpoczęciu stosowania leku Skyclarys.

Należy poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania leku Skyclarys wystąpi utrata masy ciała.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Skyclarys dzieciom i młodzieży poniżej 16. roku życia, ponieważ nie oceniono dotychczas jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Lek Skyclarys a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z faktu, że niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Skyclarys. Również lek Skyclarys może wpływać na działanie pewnych leków.

Określone leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem Skyclarys, zwiększając stężenie leku Skyclarys we krwi. Są to między innymi:

- itraconazol, flukonazol lub ketokonazol (leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu wielu zakażeń grzybiczych);
- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządów);
- ciprofloksacyna lub klarytromycyna (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- fluwoksamina (lek przeciwdepresyjny zwany selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwyty serotoniny [SSRI]).

Jeśli lekarz przepisze pacjentowi jeden z tych leków, dawka leku Skyclarys może zostać zmniejszona, aby zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania obu leków.

Określone leki mogą obniżać skuteczność leku Skyclarys, zmniejszając ilość leku Skyclarys we krwi. Są to między innymi:

- ziele dziurawca (preparat ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji);
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy);
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon (stosowane w leczeniu padaczki);

- efawirenz (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV).

Lek Skylarys może obniżać skuteczność niektórych leków, zmniejszając ilości tych leków we krwi. Są to między innymi:

- midazolam (stosowany jako lek uspokajający i w leczeniu bardzo silnego pobudzenia);
- repaglinid (lek stosowany w celu kontrolowania cukrzycy typu 2);
- rozuwastatyna (lek z grupy statyn stosowany w celu normalizacji stężenia lipidów);
- hormonalne leki antykoncepcyjne (rodzaj kontroli urodzeń wykorzystujący hormony do zapobiegania ciąży, tj. pigułki, plastry lub krążki).

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje jakiegokolwiek leki, zwłaszcza te wymienione powyżej, gdyż mogą one wpływać na działanie leku Skylarys lub innych leków.

Stosowanie leku Skylarys z jedzeniem i piciem

Należy unikać spożywania grejpfrutów oraz soku grejpfrutowego podczas stosowania leku Skylarys.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna stosować leku Skylarys. Pacjentka powinna niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Skylarys.

Antykoncepcja

Stosowanie leku Skylarys może obniżać skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, na przykład niehormonalną wkładkę domaciczną lub metodę mechaniczną, np. prezerwatywy. Skuteczną metodę antykoncepcji należy stosować w trakcie leczenia lekiem Skylarys oraz przez 28 dni po zakończeniu stosowania leku Skylarys. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiednią metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Skylarys nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie po przyjęciu tego leku. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie po zażyciu leku Skylarys, powinien unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Skylarys zawiera minimalną ilość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Skylarys

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 150 mg (3 kapsułki) raz na dobę.

Przyjmowanie leku Skylarys

- Kapsułki należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku.
- Kapsułki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Kapsułki połykać w całości, popijając szklanką wody.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułek w całości, można je otworzyć i wysypać zawartość do 2 łyżek stołowych przecieru jabłkowego. Należy spożyć całość mieszaniny leku z przecierem jabłkowym niezwłocznie po jej przygotowaniu. Nie należy jej przechowywać w celu późniejszego spożycia.

Jeśli pacjent ma problemy z wątrobą, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki lub o nierozpoczynaniu leczenia lekiem Skyclarys.

Niektóre leki mogą powodować działania niepożądane, jeśli są przyjmowane w tym samym czasie co lek Skyclarys. Jeśli lekarz przepisze pacjentowi jeden z takich leków podczas stosowania leku Skyclarys, to może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Skyclarys, aby zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania obu leków.

W razie wystąpienia wymiotów po przyjęciu zwykłej dawki leku **nie należy** zażywać dodatkowych kapsułek. Przyjąć kapsułki tak jak zwykle kolejnego dnia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Skyclarys

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Skyclarys należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy zabrać ze sobą tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Skyclarys

W razie pominięcia dawki leku Skyclarys kolejną dawkę należy przyjąć tak jak zwykle następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Skyclarys

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, jeśli nie zaleci tego lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane leku Skyclarys mogą mieć lub mogą przybrać ciężkie nasilenie

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w sytuacji wystąpienia dowolnego z następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- problemy trawienne. U pacjenta mogą wystąpić objawy, takie jak:
 - nudności;
 - biegunka;
 - wymioty;
 - ból brzucha;
 - zmniejszenie masy ciała.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych.

Na podstawie wyników badań krwi lekarz może stwierdzić u pacjenta:

- wysoką aktywność enzymów wątrobowych we krwi (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób);
- wzrost stężenia BNP (markera problemów z sercem); (często; może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób);
- zmiany stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi (często; może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób).

Lekarz podejmie decyzję dotyczącą leczenia oraz określi, czy terapia lekiem Skyclarys powinna być kontynuowana.

Inne możliwe działania niepożądane leku Skyclarys

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy;
- zmęczenie;

- ból gardła;
- ból pleców;
- skurcze mięśni;
- grypa;
- zmniejszony apetyt;
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna lub podobna do alergicznej, która może obejmować wysypkę swędzącą i wysypkę skórą).

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zakażenie układu moczowego (zakażenie struktur transportujących mocz, ZUM);
- bóle miesiączkowe u kobiet (skurcze podczas miesiączki).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Skyclarys

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Jeśli kapsułka zostanie otwarta, a jej zawartość wymieszana z przecierem jabłkowym, należy spożyć całość mieszaniny leku z przecierem jabłkowym niezwłocznie po jej przygotowaniu. Patrz punkt 3 „Przyjmowanie leku Skyclarys”.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki naruszenia integralności.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Skyclarys

- Substancją czynną leku jest omaweloksolon.
- Każda kapsułka zawiera 50 mg omaweloksolonu.
- Pozostałe składniki to:
Wypełnienie kapsułki: skrobia kukurydziana przeżelowana, celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, krzemionka, koloidalna, bezwodna.
Otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek żółty (E172)
Tusz: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Skyclarys i co zawiera opakowanie

Skyclarys 50 mg kapsułki twarde są zbudowane z nieprzezroczystego korpusu w kolorze jasnozielonym, na którym nadrukowano białym tuszem oznaczenie „RTA 408”, oraz z niebieskiego wieczka z nadrukowanym białym tuszem oznaczeniem „50”.

Lek Skylarys 50 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 90 kapsułek twardych oraz w opakowaniach zawierających 3 butelki po 90 kapsułek twardych każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca / Wytwórcy

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.