

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Skyclarys 50 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg omaveloxolont tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Átlátszatlan kemény kapszula, világoszöld alsó részén fehér jelölőfestéssel nyomtatott „RTA 408” felirattal, kék színű felső részén pedig fehér jelölőfestéssel nyomtatott „50” felirattal. A (0-ás méretű) kapszula hosszúsága $21,7 \pm 0,3$ mm, a felső rész külső átmérője $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Skyclarys Friedreich-ataxia kezelésére javallott felnőtteknél és 16 éves vagy annál idősebb serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az omaveloxolon-kezelést a Friedreich-ataxiában szenvedő betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa 150 mg omaveloxolon (3 darab 50 mg-os kemény kapszula) naponta egyszer.

A hányással kiürült gyógyszert nem szabad további dózis alkalmazásával pótolni.

Ha egy dózis kimaradt, a következő dózist a szokásos módon, a következő napon kell bevenni. A kimaradt dózis pótlására nem szabad kétszeres dózist bevenni.

Dózismódosítások egyidejű kezelés esetén

Az omaveloxolon és az erős vagy közepesen erős citokróm P450 (CYP) 3A4-gátlók vagy -induktorok egyidejű alkalmazása esetén ajánlott dózisokat az 1. táblázat mutatja be (lásd 4.4 és 4.5 pont).

1. táblázat: Az omaveloxolon ajánlott dózismódosításai CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása esetén

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek csoportja	Adagolási javaslat
Erős CYP3A4-gátló	Az egyidejű alkalmazást ajánlott elkerülni. Ha az együttes alkalmazás nem kerülhető el: • Csökkentse a Skyclarys dózisát napi egyszeri 50 mg-ra, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. • Ha mellékhatások jelentkeznek, az erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazást abba kell hagyni.
Közepesen erős CYP3A4-gátló	Az egyidejű alkalmazást ajánlott elkerülni. Ha az együttes alkalmazás nem kerülhető el: • Csökkentse a Skyclarys dózisát napi egyszeri 100 mg-ra, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. • Ha mellékhatások jelentkeznek, csökkentse tovább a Skyclarys dózisát napi egyszeri 50 mg-ra.

Idősek

Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegeknél a dózist napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. Ha mellékhatások jelentkeznek, megfontolandó a dózis napi egyszeri 50 mg-ra történő csökkentése.

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a készítmény alkalmazása kerülendő (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A közepesen súlyos és súlyos vesekárosodás omaveloxolon farmakokinetikájára kifejtett hatását nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Skyclarys biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó.

Az omaveloxolont éhgyomorra, legalább 1 órával étkezés előtt, vagy 2 órával étkezés után kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A Skyclarys kapszulákat egészben kell lenyelni.

Azon betegeknél, akik nem tudják a kapszulát egészben lenyelni, a Skyclarys kapszulák felnyithatók, és azok teljes tartalmát 2 evőkanál almapürére lehet szórni. A betegnek az egész gyógyszer-élelmiszer-keveréket azonnal el kell fogyasztania éhgyomorra, legalább 1 órával étkezés előtt, vagy 2 órával étkezés után. A keveréket nem szabad eltárolni későbbi felhasználásra (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A transzaminázszintek emelkedése

A Friedreich-ataxiában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az omaveloxolon-kezelés a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szintek emelkedésével járt (lásd 4.8 pont). A kezelés alatt a betegek 29,4%-ánál számoltak be a transzaminázszintek normálérték felső határának (upper limit of normal – ULN) legalább 3-szorosára történő emelkedéséről, a maximális értékek a betegek többségénél a kezelés első 12 hetében jelentkeztek. A kezdeti emelkedést az értékek normalizálódását mutató tendencia követte.

A GPT-, GOT- és bilirubinszintet az omaveloxolon-kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 3 hónapjában havonta, majd ezt követően klinikailag indokolt gyakorisággal, rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a GPT vagy GOT értéke a normálérték felső határának (ULN) 5-szöröse fölé emelkedik, az omaveloxolon alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a májfunkciós vizsgálatokat a lehető leghamarabb meg kell ismételni. Ha a laboratóriumi eltérések stabilizálódnak vagy megszűnnek, az omaveloxolon-kezelés újrakezdhető. Ha a GPT vagy a GOT értéke a normálérték felső határának (ULN) 3-szorosára fölé, a bilirubinszint pedig az ULN 2-szerese fölé emelkedik, az omaveloxolon alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a májfunkciós vizsgálatokat meg kell ismételni. A vizsgálatokat szükség szerint folytatni kell. Ha a laboratóriumi eltérések stabilizálódnak vagy megszűnnek, a Skyclarys alkalmazása újra elkezdhető a májfunkció megfelelő gyakoriságú ellenőrzése mellett.

Gyógyszerkölcsönhatások

Az omaveloxolont elsődlegesen a CYP3A4 metabolizálja (lásd 5.2 pont). Erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti az omaveloxolon szisztémás expozícióját (lásd 4.5 pont). Ha az erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, megfontolandó az omaveloxolon dózisének csökkentése a beteg monitorozása mellett (lásd 4.2 pont).

Az omaveloxolon és az erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása jelentősen csökkentheti az omaveloxolon expozícióját (lásd 4.5 pont), ez pedig csökkentheti az omaveloxolon hatásosságát. Az omaveloxolonnal kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy az omaveloxolon szedése alatt kerüljék a CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását. Lehetőség szerint mérlegelni kell alternatív gyógyszerek alkalmazását (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Lipid-rendellenességek

Az omaveloxolon-kezelés az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin szintjének emelkedésével, és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin szintjének csökkenésével járt. A lipidparamétereket az omaveloxolon-kezelés megkezdése előtt meg kell vizsgálni, és a kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A lipid-rendellenességeket a szokásos klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

A B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szintjének emelkedése

Az omaveloxolon-kezelés a BNP-szint emelkedésével járt, de a vérnyomás egyidejű emelkedése, vagy folyadéktúlterhelés vagy pangásos szívelégtelenség előfordulása nélkül. Az 1. vizsgálatban a Skyclarys-szal kezelt betegek összesen 13,7%-ánál észleltek BNP-szint-emelkedést a kiindulási értékhez képest, a normálérték felső határát (ULN) (100 pg/ml) meghaladó BNP-szintekkel, szemben a placebót kapó betegek 3,8%-ával. A BNP-szint a Skyclarys-szal kezelt betegek 3,9%-ánál emelkedett 200 pg/ml fölé. Nem tisztázott, hogy az 1. vizsgálatban a BNP-szint emelkedése a Skyclarys alkalmazásával vagy a Friedreich-ataxiával járó szívbetegséggel függ-e össze.

Krónikus vesebetegségben (chronic kidney disease – CKD) szenvedő diabéteszes betegek bevonásával, egy rokonvegyülettel végzett vizsgálatban a IV. stádiumú CKD-ben szenvedő betegeknél a folyadéktúlterhelés okozta szívelégtelenséggel kapcsolatos események számának növekedését figyeltek meg. A 200 pg/ml-nél magasabb kiindulási BNP-szint és a pangásos szívelégtelenség miatti korábbi kórházi kezelés a szívelégtelenség kockázati tényezőinek bizonyultak a IV. stádiumú CKD-ben szenvedő betegeknél, a IIIb. stádiumú CKD-ben szenvedő betegeknél viszont nem.

A Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél gyakori a cardiomyopathia és a diabetes mellitus. A BNP-szintet a kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell a folyadéktúlterheléssel járó pangásos szívelégtelenség jeleiről és tüneteiről, mint például a hirtelen testtömeg-növekedés ($\geq 1,4$ kg 1 nap alatt vagy $\geq 2,3$ kg 1 hét alatt), perifériás oedema és légszomj. Ha a folyadéktúlterhelés jelei és tünetei jelentkeznek, a BNP-szintet (vagy az NT-proBNP-szintet) a szokásos klinikai útmutatásnak megfelelően kell monitorozni és kezelni. A folyadéktúlterhelés kezelésének ideje alatt a Skyclarys-kezelést meg kell szakítani. Ha a folyadéktúlterhelés nem kezelhető megfelelően, a Skyclarys-kezelést abba kell hagyni. Klinikai megítélés szerint cardiomyopathia vagy diabéteszes IV. stádiumú CKD okozta, vagy más etiológiájú folyadéktúlterhelés miatt a közelmúltban kórházba került betegek gyakoribb monitorozása erősen ajánlott.

Testtömegcsökkenés

A Skyclarys-kezelés enyhe testtömegcsökkenéssel jár. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy testtömegüket rendszeresen ellenőrizniük kell. A betegnél további vizsgálatokat kell végezni, ha megmagyarázhatatlan vagy klinikailag jelentős testtömegcsökkenés következik be.

Túlérzékenységi reakciók

A Skyclarys-kezelés túlérzékenységi reakciók, köztük urticaria és bőrkiütés kialakulásának kockázatával jár (lásd 4.8 pont).

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, amelyben 51 beteget napi 150 mg Skyclarys-szal kezeltek 48 héten át, a túlérzékenységi események gyakorisága nagyon gyakori volt ($\geq 1/10$). Az események mindegyike nem súlyos jellegű, az omaveloxolonnal kezelt résztvevőknél jelentett összes esemény pedig enyhe súlyosságú volt. Az omaveloxolon-csoportban az esemény megjelenéséig eltelt átlagos idő 135 nap volt (minimum: 3 nap, maximum: 360 nap, medián: 95 nap). Túlérzékenységi reakciók, köztük urticaria és bőrkiütés előfordulásáról a forgalombahozatalt követően és más klinikai vizsgálatok során is beszámoltak. A forgalombahozatalt követően egy súlyos gyógyszer-túlérzékenységi esetet jelentettek, az egyéb klinikai vizsgálatok során jelentett összes esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt. Túlérzékenységi reakció előfordulásakor, szükség esetén meg kell kezdeni a megfelelő intézkedéseket. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységre jeleiről és tüneteiről.

A Skyclarys nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az omaveloxolon a CYP3A4 szubsztrátja. Erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók vagy CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása befolyásolja az omaveloxolon farmakokinetikáját.

Más gyógyszerek hatása az omaveloxolon farmakokinetikájára

Erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók

Egy klinikai vizsgálatban a Skyclarys és az erős CYP3A4-gátló itraconazol együttes alkalmazása körülbelül 4-szeresére növelte a görbe alatti területet ($AUC_{0-\infty}$), és 3-szorosára a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}). Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban a verapamil (120 mg naponta egyszer) együttes alkalmazása 1,24-szorosára növelte az AUC, és 1,28-szorosára a C_{max} értékét. A verapamilről ismert, hogy közepesen erős CYP3A4-gátló és a P-gp-transzporter gátlója. Ha az erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, megfontolandó a Skyclarys dózisának csökkentése a beteg monitorozása mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az erős és közepesen erős CYP3A4-gátlók közé tartozik például a klaritromicin, az itraconazol, a ketokonazol, a ciprofloxacín, a ciklosporin, a flukonazol és a fluvoxamin.

Mivel a grépfrút és a grépfrútlé a CYP3A4 gátlói, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Skyclarys szedése alatt kerüljék ezek fogyasztását (lásd 4.4 pont).

Erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok

Egy klinikai vizsgálatban az omaveloxolon és a közepesen erős CYP3A4-induktor efavirenz egyidejű alkalmazása a görbe alatti területet ($AUC_{0-\infty}$) körülbelül 49%-kal, a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) pedig 38%-kal csökkentette. A hatásosság lehetséges csökkenése miatt a Skyclarys-szal kezelt betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a Skyclarys szedése alatt kerüljék az erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok alkalmazását, és lehetőség szerint mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását. Az erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok közé tartozik például a karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, a primidon, a rifampicin, a közönséges orbáncfű és az efavirenz.

Az omaveloxolon hatása más gyógyszerekre

A 150 mg omaveloxolonnal kezelt, egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során a következőket értékelték:

CYP3A4-szubsztrátok

A CYP3A4-szubsztrát midazolám AUC-értéke körülbelül 45%-kal csökkent omaveloxolonnal történő együttes alkalmazásakor, ami azt jelzi, hogy az omaveloxolon a CYP3A4 gyenge induktora, és csökkentheti a CYP3A4-szubsztrátok expozícióját. A Skyclarys-szal történő egyidejű alkalmazás csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy kerülniük kell a kombinált hormonális fogamzásgátlókkal (pl. tabletta, tapasz, gyűrű), implantátumokkal vagy a kizárólag progesztin-tartalmú tablettákkal való egyidejű alkalmazást (lásd 4.6 pont).

CYP2C8-szubsztrátok

A CYP2C8-szubsztrát repaglinid AUC-értéke körülbelül 35%-kal csökkent omaveloxolonnal történő együttes alkalmazásakor, ami azt jelzi, hogy az omaveloxolon a CYP2C8 gyenge induktora, és csökkentheti a CYP2C8-szubsztrátok expozícióját.

BCRP-szubsztrátok

A BCRP- és OATP1B1-szubsztrát rozuvasztatin AUC-értéke körülbelül 30%-kal csökkent omaveloxolonnal történő együttes alkalmazásakor, ami azt jelzi, hogy az omaveloxolon a BCRP gyenge induktora és csökkentheti a BCRP-szubsztrátok expozícióját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az omaveloxolon terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Skyclarys nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Skyclarys-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követően még 28 napig.

A Skyclarys csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát (lásd 4.5 pont). A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy kerülniük kell a kombinált hormonális fogamzásgátlókkal (pl. tabletta, tapasz, gyűrű) történő egyidejű alkalmazást. A hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek azt kell tanácsolni, hogy az egyidejű alkalmazás alatt, és a Skyclarys abbahagyását követően még 28 napig használjanak alternatív fogamzásgátló módszert (pl. nem hormonális méhen belüli rendszert), vagy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátlót (pl. óvszert).

Szoptatás

Az omaveloxolon anyatejben való jelenlétére vonatkozóan nincsenek adatok. Az omaveloxolon kimutatható a laktáló patkányok tejében, és ez kezeléssel összefüggő hatásokat eredményezett az utódoknál (lásd 5.3 pont). Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Skyclarys nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

A Skyclarys humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy az omaveloxolon nincs káros hatással sem a hím, sem a nőstény szülők termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az omaveloxolon kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az omaveloxolon alkalmazását követően fáradtság jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Skyclarys alkalmazásával kapcsolatban leggyakrabban előforduló mellékhatások az emelkedett GPT-szint és a fejfájás (mindkettő 37,3%); a testtömegcsökkenés (34,0%); a hányinger (33,3%); az emelkedett GOT-szint és a fáradékonyság (mindkettő 21,6%); a hasmenés (19,6%); az oropharyngealis fájdalom (17,6%); a hányás (15,7%), a hátfájás, az izomgörcsök és az influenza (mindegyik 13,7%); valamint a csökkent étvágy (11,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a Skyclarys 150 mg/nap dóziséval 48 héten keresztül (medián expozíció: 0,92 betegév) kezelt 51 betegnél megfigyelt mellékhatásokat a 2. táblázat szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint mutatja be. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Az egyes kiválasztott mellékhatások leírása a 2. táblázat alatt kerül bemutatásra.

2. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Preferált megnevezés	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	influenza	nagyon gyakori
	húgyúti fertőzés	gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység, beleértve az urticariát és a bőrkütiést is ^a	nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	csökkent étvágy	nagyon gyakori
	hypertriglyceridaemia	gyakori
	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein emelkedett szintje	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	oropharyngealis fájdalom	nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger	nagyon gyakori
	hasmenés	nagyon gyakori
	hányás	nagyon gyakori
	gyomortáji fájdalom	gyakori
	hasi fájdalom	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett GPT-szint	nagyon gyakori
	emelkedett GOT-szint	nagyon gyakori
	emelkedett GGT-szint	gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	hátfájás	nagyon gyakori
	izomgörcsök	nagyon gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	dysmenorrhoea	gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradékonyság	nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	emelkedett BNP-szint ^b	gyakori
	testtömegcsökkenés ^c	nagyon gyakori

^a A forgalombahozatalt követően ismeretlen gyakorisággal jelentettek eseteket.

^b A 200 pg/ml-nél magasabb értékű eredmények laboratóriumi értékelése alapján.

^c A klinikán mért testtömeg alapján, a kezelés során bekövetkezett $\geq 5\%$ -os testtömegcsökkenés esetén.

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; BNP = B-típusú natriuretikus peptid (BNP); GGT = gamma-glutamil-transzferáz.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a Skyclarys-szal kezelt betegek körében hányinger a betegek 33,3%-ánál, hasmenés 19,6%-uknál, hányás 15,7%-uknál, gyomortáji fájdalom 9,8%-uknál, hasi fájdalom pedig 7,8%-uknál fordult elő. Valamennyi eseményt enyhe vagy közepes súlyosságúnak értékelték, és az események 75,8%-a a kezelés első 12 hetében következett be.

Emelkedett transzaminázszintek

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a Skyclarys-szal kezelt betegek körében a transzaminázszint-emelkedések mellékhatásai többek között a következők voltak: a betegek 37,3%-ánál emelkedett GPT-szint, 21,6%-uknál emelkedett GOT-szint és 5,9%-uknál emelkedett gamma-glutamil-transzferáz- (GGT-) szint. Transzaminázszint-emelkedés miatt a Skyclarys-szal kezelt

betegek 11,8%-ánál szakították meg a kezelést. Egy beteg (2%) kezelését a protokoll szerint, transzaminázszint-emelkedés miatt hagyták abba.

A Skyclarys-szal kezelt betegeknél a $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű GPT-szint- vagy GOT-szint-emelkedés előfordulási gyakorisága 29,4% volt, a betegek 15,7%-nál pedig $\geq 5 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedést tapasztaltak. A $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedések általában átmenetiek és reverzibilisek voltak, és a maximális értékek a betegek 80%-ánál a kezelés első 12 hetében jelentkeztek. A kilépési vizit során egyik betegnél sem volt $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű a GPT-szint- vagy GOT-szint-emelkedés. Az átlagértékek általában a kezelés folytatásával vagy a terápia megszakítása után a kiindulási értékekre csökkentek. Egyetlen betegnél sem volt megfigyelhető egyidejű, $1,5 \times \text{ULN}$ -t meghaladó mértékű összbilirubinszint-emelkedés.

Emelkedett BNP-szint

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a Skyclarys-szal kezelt betegeknél a BNP laboratóriumi értékeinek növekedését figyelték meg. Az átlagos BNP-értékek a 4. héten emelkedtek, és a 48. hétig emelkedett szinten maradtak, az átlagos emelkedés a 24. héten érte el a csúcserőértéket. Az átlagos BNP-értékek az ULN-érték alatt maradtak ($< 100 \text{ pg/ml}$). A Skyclarys-szal kezelt betegek összesen 13,7%-ánál fordult elő BNP-szint-emelkedés a kiindulási értékhez képest és a normálérték felső határát (ULN) (100 pg/ml) meghaladó BNP-szintekkel, szemben a placebót kapó betegek 3,8%-ával; a kezelés alatt a betegek 3,9%-ánál a BNP-értékek meghaladták a 200 pg/ml értéket. BNP-szint-emelkedés miatt egy esetben sem szakították meg a kezelést.

Lipid-rendellenességek

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a Skyclarys-szal kezelt betegek körében hypertriglyceridaemiát a betegek 3,9%-ánál, a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein szintjének emelkedését a betegek 3,9%-ánál, hypercholesterinaemiát pedig a betegek 2,0%-ánál jelentettek. A 48. héten a Skyclarys kezelési csoportban az átlagos LDL-szint körülbelül 25 mg/dl -rel nőtt, az átlagos HDL-szint pedig körülbelül 5 mg/dl -rel csökkent. A Skyclarys-kezelés megszakítása után az átlagos LDL- és HDL-szintek visszatértek a kiindulási szintre.

Testtömegcsökkenés

A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban testtömegcsökkenést a Skyclarys-szal kezelt betegek 2,0%-ánál, a placebóval kezelt betegek 1,9%-ánál jelentettek. Súlyos mellékhatásokról vagy a kezelés étvágycsökkenés vagy testtömegcsökkenés miatti megszakításáról egyik kezelési csoportban sem számoltak be.

A testtömegcsökkenést a 24. hét után figyelték meg. A Skyclarys-csoportban a kiindulási értékhez viszonyított átlagos testtömegcsökkenés $1,35 \text{ kg}$ (szórás [SD]: $3,585 \text{ kg}$), a placebocsoportban pedig a kiindulási értékhez viszonyított átlagos testtömeg-növekedés $1,17 \text{ kg}$ (szórás [SD]: $4,108 \text{ kg}$) volt 48 hetes kezelés után. A két kezelési csoport minden olyan betegénél, akiknél a kiindulási BMI-érték 25 ttkg/m^2 -nél alacsonyabb volt (Skyclarys, $n = 37$; placebo, $n = 37$), a kiindulási értékhez viszonyítva legalább 5%-os testtömegcsökkenés volt megfigyelhető a Skyclarys-szal kezelt betegek 32,4%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 2,7%-ával.

Gyermekek és serdülők

A Skyclarys randomizált, placebokontrollos vizsgálatokban végzett értékelése alapján a 16 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekgyógyászati betegeknél ($n = 24$) a Skyclarys biztonságossági profilja összhangban volt a felnőtt betegeknél tapasztalt biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül:

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu
elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>
e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu.

4.9 Túlادagolás

A Skyclarys-nak nincs specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell, és megfelelő támogató kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: N07XX25

Hatásmechanizmus

Az omaveloxolon Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél kifejtett terápiás hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. Kimutatták, hogy az omaveloxolon *in vitro* és *in vivo* körülmények között, állatoknál és embereknél aktiválja az erythroid-eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű (Nrf2) útvonalat. Az Nrf2-útvonal szerepet játszik az oxidatív stresszre adott sejtválaszban. Jelentős mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a Friedreich-ataxiában szenvedő betegek sejtjeiben az Nrf2 szintje és aktivitása szupprimált.

Farmakodinámiás hatások

Az omaveloxolon kötődik a Kelch-szerű ECH-asszociált fehérje 1 (Keap1) fehérjéhez, amely az Nrf2 aktivitását szabályozza. A Keap1 fehérjéhez való kötődés lehetővé teszi az Nrf2 nukleáris transzlokációját és a célgének transzkripcióját. Kimutatták, hogy Friedreich-ataxiában szenvedő betegek szervezetéből izolált fibroblasztokban az omaveloxolon helyreállítja az Nrf2-fehérje szintjét, és fokozza az Nrf2 aktivitását. Kimutatták továbbá, hogy az omaveloxolon megszünteti a mitokondriális diszfunkciót és helyreállítja a redox-egyensúlyt ezekben a sejtekben, valamint a Friedreich-ataxiás egérmockelekből származó neuronokban. A 20 mg és 300 mg közötti dózistartományban omaveloxolonnal kezelt betegeknél farmakodinámiás aktivitásra utaló jeleket figyeltek meg, amelyek dóziszfüggő módon változásokat eredményeztek az Nrf2-célgének termékeiben, a szérumbilirubin-szintben és a GGT-szintben. Ezeknek a szérumbilirubin-szintben és a GGT-szintben a kiinduláshoz viszonyított legnagyobb mértékű növekedése általában a 160 mg omaveloxolont kapó betegeknél volt kimutatható.

Az omaveloxolon hatása a QT-szakaszra

Egy egészséges alanyokkal végzett, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív kontrollos, három ágú, keresztezett QTc-vizsgálatban az omaveloxolont önmagában vagy kombinációban alkalmazva az omaveloxolon és fő metabolitjai (M17 és M22) nem okoztak klinikailag jelentős QTc-megnyúlást, mivel a kétoldali 90%-os CI-bebecslés felső határa az aggályos 10 ezredmásodperces szabályozási küszöbérték alatt volt. A vizsgálatban az omaveloxolon átlagos, 319,4 ng/ml-es C_{max} -értéke 4,5-szerese volt a Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél előre jelzett átlagos egyensúlyi C_{max} -értéknek (71,5 ng/ml), amely megfelel a legkedvezőtlenebb klinikai expozíciós lehetőségnek, azaz a C_{max} -érték 4,5-szeresére történő emelkedésének az omaveloxolon étkezés közben történő alkalmazásakor.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Skyclarys hatásosságát és biztonságosságát a Friedreich-ataxia kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat két részében (1. vizsgálat [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]), és az 1. vizsgálat folyamatban lévő, nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálatában értékelték.

Az 1. vizsgálat 2. része

Az 1. vizsgálat 2. része egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, amelynek célja a Skyclarys biztonságosságának és hatásosságának értékelése volt Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknek, egy 48 hetes kezelés során. Összesen 103 beteget randomizáltak (melyből 24 beteg serdülőkorú volt) 1:1 arányban napi 150 mg Skyclarys-t (n = 51) vagy placebót (N = 52) kapó csoportokba. Az 1. vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a BNP-szintje a vizsgálatba való belépést megelőzően 200 pg/ml-nél magasabb volt, vagy akiknek az anamnézisében klinikailag jelentős baloldali szívbetegség és/vagy klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt, kivéve a Friedreich-ataxiával járó, enyhe vagy közepesen súlyos cardiomyopathiát. Ezen kívül, azokat a betegeket is kizárták az 1. vizsgálatból, akiknek az anamnézisében klinikailag jelentős májbetegség (pl. fibrózis, cirrhosis, hepatitis) szerepelt, vagy akiknél a szűrővizsgálat során végzett laboratóriumi vizsgálatok klinikailag releváns eltéréseket mutattak, beleértve a következőket: GPT- és/vagy GOT-szint $> 1,5 \times \text{ULN}$, bilirubinszint $> 1,2 \times \text{ULN}$, alkalikus foszfatázszint $> 2 \times \text{ULN}$, vagy az albuminszint a normálérték alsó határánál (lower limit of normal – LLN) alacsonyabb. A randomizálás a *pes cavus*-státusz szerint történt. A meghatározás szerint a *pes cavus*-populációba azok a betegek tartoztak, akiknél az oldalsó lábtámasz elvesztése volt kimutatható azzal, hogy mezítláb és testsúlyterhelés mellett a lábboltozat alatt lámpával átvilágítva, a lámpa fénye látható a lábfej túloldalán. Az elsődleges hatásossági végpont a módosított Friedreich-ataxia értékelő skála (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale – mFARS) pontszámának változása volt a placebohoz képest a 48. héten a nem *pes cavus*-populációba tartozó betegeknek (azaz a teljes elemzési halmaz [Full Analysis Set – FAS]; n = 82). Az mFARS egy klinikai értékelő eszköz a betegek funkcióinak felmérésére, amely 4 terület – a bulbaris funkció, a felső végtagi koordináció, az alsó végtagi koordináció és a függőleges stabilitás – értékelésére szolgál. Az mFARS maximális pontszáma 99, az alacsonyabb pontszám az mFARS esetében kisebb mértékű fizikai károsodást jelent. A teljes elemzési halmaz (FAS) 53,7%-ban férfiakból állt. Az átlagéletkor a vizsgálatba való belépéskor 23,9 év volt, és a Friedreich-ataxia átlagosan 15,5 éves korban alakult ki. Kiinduláskor az mFARS-pontszám 39,83, a Friedreich-ataxia – mindennapi tevékenységek értékelésére kidolgozott (Friedreich's ataxia - Activities of Daily Living – FA-ADL) értékelő skála pontszáma pedig 10,29 volt. A trinukleotid ismétlődések átlagos száma a GAA1-allélban 714,8 volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 92,7%-a volt járóképes, 37,8%-uknak cardiomyopathia, 2,4%-uknak pedig diabetes mellitus szerepelt az anamnézisében.

A Skyclarys-kezelés szignifikánsan javította az mFARS-pontszámokat, a legkisebb négyzetek átlagának különbsége $-2,41$ (standard hiba [SE] = 0,955) volt a placebohoz képest ($p = 0,0138$) (3. táblázat). Az mFARS-értékelés minden összetevője esetében, beleértve a nyelési képességet (bulbaris funkció), a felső végtagi koordinációt, az alsó végtagi koordinációt és a függőleges stabilitást, a Skyclarys előnyösebbnek bizonyult a placebónál.

3. táblázat 1. vizsgálat 2. rész: mFARS eredmények (FAS)

	Skyclarys (n = 40)	Placebo (n = 42)
Összesített mFARS		
Kiindulási érték		
n	40	42
Átlag (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
48. hét		
n	34	41
Átlag (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
48. hét – változás a kiindulási értékhez képest		
LS átlag (SE)	–1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
LS átlagok különbsége (SE)	–2,41 (0,955)	-
p-érték a placebohoz viszonyítva	0,0138	

Rövidítések: FAS = teljes elemzési halmaz (Full Analysis Set); LS = legkisebb négyzetek (least squares);

mFARS = módosított Friedreich-ataxia értékelő skála (modified Friedreich's ataxia rating scale).

Megjegyzés: az mFARS-pontszámok értéke 0 és 99 között változhat. Az mFARS egyes elemein belül a minimális pontszám 0. Az egyes elemeken belül a maximális pontszámok a következők: bulbaris funkció 11 pont, felső végtagi koordináció 36 pont, alsó végtagi koordináció 16 pont, függőleges stabilitás 36 pont.

A teljes randomizált populációban (n = 103), amelybe *pes cavus*-státusztól függetlenül minden beteg beletartozott, a Skyclarys alkalmazása mellett javultak az mFARS-pontszámok a placebohoz képest, a legkisebb négyzetek átlagának különbsége –1,94 (standard hiba: 0,894) volt (névleges p = 0,0331).

A feltáró alcsoport-elemzésekben az mFARS változásaira vonatkozó pontbecslések következetesen a Skyclarys előnyét támasztották alá a placeboval szemben a kiindulási életkor, a járóképességi állapot és a GAA1-ismétlődések száma alapján meghatározott alcsoportokban (4. táblázat).

4. táblázat 1. vizsgálat 2 rész: Az mFARS változása a 48. héten az egyes alcsoportokban (FAS)

Alcsoport	A legkisebb négyzetek átlagának különbsége ^a (95%-os CI)	p-érték
Életkor		
< 18 év (n = 20)	–4,21 (–8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 év (n = 62)	–1,59 (–3,77; 0,58)	0,1486
GAA1-ismétlődések száma ≥ 675		
Igen (n = 39)	–4,27 (–6,96; –1,58)	0,0024
Nem (n = 28)	–1,95 (–5,20; 1,29)	0,2325
Járóképeség		
Nem járóképes (n = 6)	–4,57 (–11,41; 2,27)	0,1864
Járóképes (n = 76)	–2,20 (–4,22; –0,18)	0,0336

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; FAS = teljes elemzési halmaz; GAA1-ismétlődések száma = trinukleotid ismétlődések száma a GAA1-allélban (amely 1 guaninból és 2 adeninből áll); mFARS = módosított Friedreich-ataxia értékelő skála.

^a A legkisebb négyzetek átlagos különbsége Skyclarys–placebo.

Bár az 1. vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a különbség kimutatására a legfontosabb másodlagos végpontok – a beteg összbenyomása a változásról (Patient Global Impression of Change – PGIC) és a klinikai összbenyomás a változásról (Clinical Global Impression of Change – CGIC) – tekintetében, a 48. hétre a PGIC- és CGIC-pontszámok számszerűen javultak a placebohoz képest a Skyclarys-szal kezelt betegeknel az elsődleges elemzési populációban (a legkisebb négyzetek [LS] átlagának különbsége a PGIC esetében= –0,43, az LS átlagának különbsége a CGIC esetében= –0,13). Ezen kívül, a Skyclarys-kezelés számszerűen jobb FA-ADL-pontszámokat eredményezett a placebohoz képest; az LS átlagának különbsége –1,30 pont volt (standard hiba = 0,629).

A Skyclarys-szal végzett hosszú távú, nyílt elrendezésű kezelés a becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás módszerével végzett *post hoc* elemzésében a Skyclarys-szal kezelt betegek alacsonyabb mFARS-pontszámokat értek el a 3. évben, mint egy statisztikailag megegyező, de semmilyen kezelésben nem részesülő csoport betegek. Ezt a feltáró elemzést körültekintéssel kell értelmezni, tekintettel a kontrollos vizsgálaton kívül gyűjtött adatok korlátaira, amelyek zavaró tényezők hatásának lehetnek kitéve.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 éves és 16 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekek és serdülők esetén halasztást engedélyez a Skyclarys vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a Friedreich-ataxia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges alanyoknál, éhgyomorra, szájon át történő alkalmazást követően az omaveloxolon felszívódása során a plazma-csúcskoncentráció jellemzően a beadás után 7–14 órával volt megfigyelhető. Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél az omaveloxolon felszívódása 2,3-szer gyorsabb volt, mint egészséges alanyoknál éhgyomorra történő alkalmazáskor.

A magas zsírtartalmú ételek fogyasztásával egyidejűleg történő alkalmazás kismértékben (1,15-szorosan) növelte a 0. időponttól a végtelenbe extrapolált plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület értékét ($AUC_{0-\infty}$), de 4,5-szeres C_{max} -növekedést okozott az éhgyomri körülményekhez képest. A Skyclarys-t ajánlott étkezéstől függetlenül bevenni.

Az omaveloxolon C_{max} - és $AUC_{0-\infty}$ -értéke hasonló volt, amikor a kapszula tartalmát almapürére szórták, vagy amikor a kapszulát egészben nyelték le. Az omaveloxolon C_{max} -értékének eléréséhez szükséges medián idő (t_{max}) körülbelül 10 órától 6 órára rövidült, amikor almapürére szórva alkalmazták (lásd 4.2 pont).

Az omaveloxolon abszolút vagy relatív biohasznosulását nem határozták meg.

Linearitás/nonlinearitás

A teljes omaveloxolon-plazmaexpozíció (AUC) dózisfüggő és dózisarányos módon nőtt, a C_{max} azonban a dózisarányosnál kisebb mértékben nőtt, amikor éhgyomorra alkalmazták egészséges alanyoknál.

Eloszlás

Az omaveloxolon 97%-ban fehérjéhez kötődik a humán plazmában. Az omaveloxolon alacsony vagy közepes mértékű membránpermeabilitást mutat. Az átlagos látszólagos eloszlási térfogat 7361 l (105 l/ttkg).

Biotranszformáció

Egészséges, férfi alanyoknak beadott, [^{14}C]-izotóppal jelzett omaveloxolon egyszeri orális dózist követően az omaveloxolon CYP3A4-mediált anyagcsere révén 30 metabolit formájában eliminálódott, amelyek közül 7 metabolitot azonosítottak és mennyiségileg meghatároztak. Az M22 és az M17 voltak a fő plazmametabolitok, amelyek a teljes plazma-radioaktivitás 18,6%-át, illetve 10,9%-át tették ki. A többi metabolit kisebb jelentőségű volt, mindegyik kevesebb mint 10%-át tette ki a teljes plazma-radioaktivitási expozíciónak. A metabolitok egyike sem rendelkezik jelentős farmakológiai aktivitással.

Elimináció

A radioaktívan jelölt omaveloxolon egészséges férfi alanyoknak beadott egyszeri orális dózist követően a beadott radioaktivitás körülbelül 92,5%-át 528 óras gyűjtési időn belül visszanyerték: 92,4%-át a széklettel és 0,1%-át a vizelettel. A beadott dózis nagy része (90,7%) a beadást követő 96 órán belül a székletben visszanyerhető volt.

Az omaveloxolon átlagos látszólagos plazma-clearance-e 109 l/óra, átlagos látszólagos terminális plazmafelezési ideje pedig 58 óra (32–94 óra).

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggés(ek)

Az életkor, a nem és a testtömeg hatása az omaveloxolon farmakokinetikájára

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkornak (16–71 év), a nemnek vagy a testtömegnek nincs klinikailag jelentős hatása az omaveloxolon farmakokinetikájára, és nincs szükség dózismódosításra ezen tényezők alapján.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés megerősítette, hogy a becsült glomerulusfiltrációs ráta ≥ 63 ml/perc/1,73 m² értékei nem befolyásolták jelentősen az omaveloxolon farmakokinetikáját. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás hatása az omaveloxolon farmakokinetikájára nem ismert.

Májkárosodás

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B és C osztály) szenvedő alanyoknál az omaveloxolon clearance-e csökkent, ami az omaveloxolon nagyobb plazmaexpozícióját eredményezte. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az AUC-érték akár 65%-kal, a C_{max}-érték pedig 83%-kal nőtt a normál májműködésű alanyokhoz képest. Súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az omaveloxolon AUC-értéke 117%-kal nőtt a normál májműködésű alanyokhoz képest. A súlyos májkárosodásban szenvedő alanyokra vonatkozó adatok azonban korlátozottak. Enyhe májkárosodásban szenvedő alanyoknál (Child–Pugh A osztály) az AUC nem változott, és a C_{max} értéke csupán 29%-kal emelkedett. A májkárosodásban szenvedő betegek számára ajánlott dózis ismertetése a 4.2 pontban található.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az *in vitro* és *in vivo* mutagenitási vizsgálatok alapján az omaveloxolon alacsony genotoxikus potenciállal rendelkezik. Az omaveloxolon nem volt karcinogén hatású egy rasH2 egerekkel végzett, 6 hónapos karcinogenitási vizsgálatban, amelyben a Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél ajánlott maximális humán dózis (maximum human recommended dose – MHRD) és szisztémás expozíció (AUC) körülbelül 14,6-szeresének megfelelő dózist adtak a hím, és 54,5-szeresének megfelelő dózist a nőstény állatoknak.

A preklinikai adatok az omaveloxollal kapcsolatos toxicitást igazoltak. Patkányoknál, klinikailag releváns dózisszinteken irreverzibilis vesekárosodásra (multifokális renális tubuláris degeneráció/regeneráció fehérjevizelés kíséretében) utaló eredményeket figyeltek meg a legfeljebb 6 hónapon át, naponta alkalmazott orális dózisok adagolásának 28. napját követően. Továbbá, az emésztőrendszer (előgyomor, nyelőcső, gége) reverzibilis hyperplasiája már 28 napos adagolás után is megfigyelhető volt a patkányoknál alkalmazott legfeljebb 6 hónapos, és a majmoknál alkalmazott legfeljebb 9 hónapos kezelés során. A 6 hónapig nagy dózisokkal kezelt csoportban egy hím

patkánynál a laphám-hyperplasia laphámsejtes carcinomával társult, amely a nem mirigyes és a mirigyes gyomrot érintette.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

Az 1, 3 és 10 mg/ttkg/nap dózisban, szájon át alkalmazott omaveloxolon (a hím patkányoknak a párosodás előtt 28 napon át és a párosodási időszak alatt, a nőstény patkányoknak a párosodás előtt 14 napon át, a párosodási időszak alatt és a vemhesség 7. napjáig adagolva) nem változtatta meg a hím vagy a nőstény állatok termékenységét. A szisztémás expozíció alapján számított, ajánlott maximális humán dózis (MHRD) körülbelül 6-szorosának megfelelő dózissal azonban beágyazódás előtti és utáni embrionális veszteség, reszorpció és az életképes embriók számának csökkenése következett be. A szisztémás expozíció alapján számított MHRD körülbelül 2-szeresének megfelelő dózisoknak nem volt hatása a beágyazódás előtti és utáni embrionális veszteségre.

Embriofoetalis fejlődés

Egy patkányokkal végzett embriofoetalis toxicitási vizsgálatban nem mutattak ki anyai toxicitást vagy embriofoetalis rendellenességet a szisztémás expozíció alapján számított MHRD körülbelül 6-szorosának megfelelő orális dózis mellett. Az MHRD 19-szeresének megfelelő expozíciós szinteknél azonban beágyazódás utáni veszteséget, reszorpciót, valamint az életképes magzatok számának, valamint az alomméret és a magzati testtömeg csökkenését figyelték meg. Nyulakkal végzett embriofoetalis vizsgálatok anyai toxicitást mutattak, ami koraszüléssel és a vemhesség megszakadásával, valamint alacsony magzati testtömeggel járt az MHRD-nél alacsonyabb (0,7-szeres) expozíciónak megfelelő dózisszintnél. Ugyanebben a vizsgálatban azonban a szisztémás expozíció alapján számított MHRD körülbelül 1,4-szeresénél nem figyelték meg magzati rendellenességeket.

Pre- és postnatalis fejlődés

Patkányokkal végzett pre- és postnatalis értékelés során az omaveloxolon 1, 3 és 10 mg/ttkg/nap dózisban, az organogenesis-től a lactatióig tartó időszakában történő adagolása következtében megnőtt a halva született kölykök százalékos aránya az alomban, és csökkent az első generációs kölykök túlélése, valamint a kölykök átlagos testtömege. Az F1-nőstényeknél csökkent szaporodási funkciót (az átlagos sárgatestszám és beágyazódási helyek átlagos számának csökkenése), az F1-hímeknél pedig késleltetett ivaréretséget figyeltek meg a szisztémás expozíció alapján számított MHRD körülbelül 6-szorosának megfelelő dózisszintnél. A szisztémás expozíció alapján számított MHRD körülbelül 2-szeresének megfelelő dózis mellett nem észleltek mellékhatásokat. A kölyköknél az omaveloxolon plazmakoncentrációjának dóziszfüggő növekedését figyelték meg, ami az omaveloxolon anyatejbe történő kiválasztódásának köszönhető. A hatások közvetlenül az omaveloxolon-expozícióhoz kapcsolódtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

hidegen duzzadó kukoricakeményítő
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
brillantszín FCF (E133)
sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

sellak (E904)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály alumínium fólia indukciós zárólappal és gyermekbiztonsági zárókupakkal.

90 darab kapszulát tartalmazó kiszerelés, vagy
270 darab kapszulát tartalmazó kiszerelés (3 darab, egyenként 90 db kapszulát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. február 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2025. február

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>).