

Friedreichova Ataxie: Stručný přehled



Tento dokument je určen pouze pro zdravotnické pracovníky.

CO JE FRIEDREICHOVA ATAXIE?

Friedreichova ataxie (FA) je autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění, které primárně postihuje nervovou soustavu, může však mít vliv na více orgánových systémů a projevit se například v podobě kardiomyopatie nebo diabetu.¹ Lidé postižení tímto onemocněním mají narušenou svalovou koordinaci (ataxií), která se postupem času zhoršuje.¹ Jedná se o vzácné onemocnění, které však mezi dědičnými ataxiemi patří mezi nejčastější.¹

Většina pacientů začíná pociťovat symptomy okolo puberty (10 až 15 let věku).² I když se projevy tohoto onemocnění u jednotlivých pacientů liší, nejčastějšími symptomy bývá ataxie chůze a celková nemotornost.²

Časně stanovení diagnózy může pomoci získat lepší kontrolu nad symptomy FA a umožnit sestavení multidisciplinárního týmu specialistů podle individuálních potřeb daného pacienta, jehož společným cílem je udržet kvalitu jeho života.³

Bližší pohled na běžné symptomy FA

Když se mluví o ataxii, často se nám vybaví ztráta svalové koordinace.⁴ Je však třeba mít na paměti, že FA se může projevovat i jinými způsoby.² Některé z hlavních symptomů pozorovaných u pacientů s FA jsou uvedeny níže.²



Ztráta reflexů, svalového tonu a citlivosti

- Ztráta reflexů, především na dolních končetinách, a iritační pyramidové jevy se vyskytují u téměř všech pacientů.²
- Svalový tonus je obvykle normální nebo snížený, především v raných fázích onemocnění.²
- U některých pacientů se objevuje spasticita, zejména na dolních končetinách. Zůstává-li neléčena, může způsobovat bolest, diskomfort, kontraktury a problémy se zaujímáním polohy.²
- Univerzálním symptomem je distální senzická neuropatie, kdy většina pacientů ztrácí schopnost vnímat vibrace a polohu kloubů.²



Ataxie chůze a končetin

- Při končetinové ataxii (časná známka onemocnění) se každodenní činnosti, které vyžadují jemnou motoriku, stávají pro pacienta obtížnějšími.² Ataxie způsobuje potíže s psaním, mytím, oblékáním nebo používáním přístrojů.²
- S tím, jak nemoc postupuje, je pacient stále závislejší na pomůckách usnadňujících chůzi.² Zpočátku se pacienti opírají o nábytek, stěny nebo jiné osoby.² Později potřebují hůlky, berle nebo chodítka.²
- Při trupové ataxii se pacient v poloze vsedě naklání a může potřebovat opěru zad.²
- Pes cavus a jiné deformity nohou (golfová noha) také mohou přispívat ke zhoršení chůze (viz níže část věnovaná kosterním abnormalitám).²

Bližší pohled na běžné symptomy FA

(pokr.)



Řeč a polykání

- Dysartrie se vyskytuje u více než 90 % pacientů s FA.² Postupem času se řeč zpomaluje a stává se méně srozumitelnou, takže pacientům je v pokročilejších fázích onemocnění hůře rozumět.²
- S tím, jak nemoc postupuje, může pacienty začít trápit porucha polykání, která může někdy vyžadovat zavedení gastrické sondy.² Pevná strava či tekutiny (včetně slin) mohou pacienty dráždit ke kašli nebo dávení a může se jim také hůře žvýkat potrava.² Pro některé pacienty to znamená nutnost vyhnout se tuhým jídlům, krájet potraviny na malé kousky nebo zvýšit viskozitu přijímaných tekutin.^{2,5}



Srdce

- Přestože u většiny pacientů s FA bývají přítomny srdeční komplikace (včetně kardiomyopatie a arytmií), pacienti bývají často asymptomatictí.² Někdy bývají udávány palpítace, nicméně zjevné symptomy srdečního selhání jsou málo časté.²
- Srdeční onemocnění může být u pacientů s FA závažné a může přispět k invaliditě a předčasnému úmrtí.¹ To platí zejména v případech s časným nástupem.¹
- Srdeční selhání a supraventrikulární arytmie jsou nejčastěji hlášenými příčinami úmrtí.¹



Diabetes mellitus / hyperglykémie

- V porovnání s věkově srovnatelnou populací je diabetes u pacientů s FA častější – incidence se odhaduje v rozmezí od 8 % do 32 %.⁶ Nižší věk při nástupu onemocnění a delší trvání onemocnění znamenají pro pacienta zvýšené riziko diabetu.⁶

Bližší pohled na běžné symptomy FA

(pokr.)



Kosterní abnormality

- Při klinickém hodnocení je skolióza odhalena u zhruba dvou třetin pacientů s FA a toto číslo se zvyšuje na 100 % při radiologickém vyšetření.⁷
- Skolióza je běžný časný projev FA na který je třeba pomyslet zejména tehdy, pokud se pacient špatně zotavuje z operace skoliózy nejasné etiologie nebo pokud během operace nebo po ní vykazuje mírné neurologické příznaky.²
- Více než 90 % pacientů, u kterých došlo k nástupu onemocnění před 15. rokem věku, mívá skoliózu.⁸ Komplikace spojené se skoliózou se zvyšují během pubertálního růstového spurtu.⁸
- 55 % až 90 % pacientů s FA má deformity nohou — včetně případů vysoké klenby (pes cavus) a tzv. golfové nohy (talipes equinovarus).^{2,9,10} Golfová noha je progresivní stav zaznamenávaný u pokročilejšího onemocnění a může být velmi omezující, pokud jde o pohyblivost, přesuny a sezení.²



Slabost a ochabování svalů

- Slabost nastává později v průběhu onemocnění a výrazněji postihuje dolní než horní končetiny.
 - Mnoho pacientů si udrží sílu horních končetin i v době, kdy už se neobejdou bez invalidního vozíku. U některých pacientů se může objevit jen mírná distální slabost horních končetin.²
- U významného počtu pacientů dochází k ochabování svalů. V případě pacientů s nástupem onemocnění v nízkém věku se svalová hmota nemusí nikdy plně vyvinout.²



Oči

- Běžným počátečním příznakem FA jsou abnormální oční pohyby, kdy nejčastějším projevem bývá nestabilita fixace.² Méně běžným (stále však častým) příznakem je nystagmus.²
- Snížená zraková ostrost je méně častá než abnormální oční pohyby a většina pacientů je asymptomatická.
 - Někdy však také byla pozorována náhlá bilaterální ztráta zraku připomínající Leberovu hereditární optickou atrofii.²

Bližší pohled na běžné symptomy FA

(pokr.)



Sluch

- Většina pacientů vykazuje poruchy vedení nervového vzruchu v centrálních sluchových drahách. V důsledku toho mají pacienti potíže s porozuměním mluvenému slovu v situacích s běžným okolním ruchem.²



Močový měchýř

- Symptomy hyperaktivity močového měchýře jsou u FA běžné a zhoršují se v důsledku problémů s pohyblivostí.²



Progrese a mortalita

- Průměrná doba od nástupu onemocnění do upoutání na invalidní vozík je 15,5 let. Průměrný věk, kdy pacienti začínají používat vozík, je 25 let.²
- S tím, jak nemoc postupuje, se objevují symptomy jako dysartrie, pyramidální slabost dolních končetin, úbytek distálních svalů na horních končetinách a ztráta vnímání vibrací a polohy kloubů.²
- Největší retrospektivní studie mortality u pacientů s FA zahrnovala 61 zemřelých osob.
 - Průměrný věk v době úmrtí byl 36,5 let.
 - Srdeční nebo pravděpodobná srdeční dysfunkce představovala příčinu 62 % úmrtí. K většině těchto úmrtí došlo v důsledku srdečního selhání nebo arytmie.²
- Pacienti se dožívají i šesté či sedmé dekády.⁷

Tabulka na další stránce obsahuje přehled hlavních klinických a genetických znaků, kterými se FA liší od jiných ataxií.

Klinické a genetické znaky

Údaje uvedené v této tabulce vám mohou pomoci rozlišovat různé druhy dědičné ataxie.

Hlavní klinické a genetické znaky Friedreichovy ataxie a dalších neurologických poruch s podobnými klinickými charakteristikami							
ZNAK	FRIEDREICHOVA ATAXIE	CHOROBA CHARCOT-MARIE-TOOTH 1. TYPU (CMT1)*	ATAXIA TELANGIECTASIA		ATAXIE S OKULOMOTORICKOU APRAXIÍ 1. TYPU	ATAXIE S OKULOMOTORICKOU APRAXIÍ 2. TYPU	AUTOZOMÁLNĚ RECESIVNÍ SPASTICKÁ ATAXIE CHARLEVOIX-SAGUENAY
Obvyklý věk nástupu onemocnění	< 20 let (rozmezí od 2 let do > 50 let) ¹	5–25 let ¹¹	< 5 let (rozmezí od 2 let do 30 let) ^{16, 17}		< 7 let (rozmezí od 2 let po mladé dospělé) ¹	10–22 let ¹	12–18 měsíců (mimo Québec možnost pozdějšího výskytu) ¹
Cerebelární atrofie	Vyskytuje se pouze v pokročilých případech ¹	Nevyskytuje se (v západním světě vzácná) ¹²	Vyskytuje se ¹⁸		Vyskytuje se ¹	Vyskytuje se ¹	Vyskytuje se ¹
Pyramidální příznaky	Časté ¹	Možné ¹³	Možné		Nevyskytují se ¹	Někdy se vyskytují ¹	Vyskytují se ¹
Periferní neuropatie	Vyskytuje se (senzorická axonální) ¹	Vyskytuje se (demyelinizační) ¹⁴	Vyskytuje se (axonální) ¹⁹		Vyskytuje se (motorická a senzorická axonální) ¹	Vyskytuje se (motorická a senzorická axonální) ¹	Vyskytuje se ¹
Další příznaky a symptomy	Kyfoskolióza, pes cavus, atrofie n. opticus, poruchy sluchu, diabetes ¹	Progresivní distální svalová slabost, atrofie často spojená s mírnou až střední senzorickou ztrátou, snížené šlachové reflexy, kostní deformity, pes cavus ¹⁴	Okulomotorická apraxie, třes, dystonie, teleangiectázie spojivek, časté sinopulmonální infekce, zvýšené riziko nádorových onemocnění ^{17, 19}		Okulomotorická apraxie, chorea, dystonie ¹	Okulomotorická apraxie, dystonie, chorea, třes, kognitivní poruchy ¹	Myelinizovaná optická nervová vlákna na sítnici, skolióza, pes cavus ¹
Kardiomyopatie	Vyskytuje se ¹	Nevyskytuje se ¹⁵	Vyskytuje se ¹⁵		Nevyskytuje se ¹	Nevyskytuje se ¹	Nevyskytuje se (prolaps mitrální chlopně však bývá běžný) ¹
Gen a charakter mutací	FXN, expanze repetice GAA, vzácně bodové mutace (vždy u heterozygotů s expanzí repetice GAA) ¹	PMP22, duplikace, bodové mutace ¹⁴	ATM, zkracující (truncating) mutace, mutace měnící smysl (missense) a mutace v místě sestřihu (splice-site) ¹⁶		APTX, mutace měnící smysl (missense), nesmyslné (nonsense) mutace, posunové (frameshift) mutace a mutace v místě sestřihu (splice-site) ¹	SETX, mutace měnící smysl (missense), nesmyslné (nonsense) a zkracující (truncating) mutace vedoucí ke ztrátě funkce, rozsáhlé přestavby ¹	SACS, mutace měnící smysl (missense), delece a inserce ¹

* Choroba s autozomálně dominantní dědičností.

FXN – frataxin; GAA – triplet, jehož expanze v genu FXN způsobuje FA; ATM – mutovaná ataxia-telangiectasia; APTX – aprataxin; SETX – senataxin; SACS – saccin; PMP22 – periferní myelin protein 22.

Multidisciplinární tým odborníků

Role a odpovědnosti členů týmu

FA je komplexní onemocnění s proměnnými klinickými fenotypy, které často vyžadují široký multidisciplinární přístup zaměřený na zvládnutí symptomů. Složení týmu ošetřujících specialistů se bude lišit v závislosti na okolnostech a konkrétních potřebách daného pacienta.^{3, 20}

Níže naleznete přehled specialistů, kteří se mohou podílet na poskytování specializované péče pacientům s FA.



Neurolog

Neurologové zpravidla stojí v jádru multidisciplinárního týmu starajícího se o pacienta s FA a hrají klíčovou roli v hodnocení pacientovy mobility, síly a rovnováhy, stejně jako progresu onemocnění.¹⁵ V závislosti na věku pacienta při první návštěvě může jít o dětského neurologa nebo neurologa pro dospělé pacienty.²⁰ Právě neurolog zpravidla posílá pacienta k dalším specialistům, jejichž péči pacientův stav vyžaduje.^{15, 20}



Klinický genetik

Při zvažování diagnózy FA může genetik pomoci pacientům projít genetickým testováním na toto onemocnění a poskytnout pacientovi i jeho rodině související poradenství, včetně informací o rizicích pro jiné rodinné příslušníky či samotného pacienta a o tom, co by to mohlo znamenat pro plánování rodičovství.^{3, 20} Genetik také poskytuje poradenství ošetřujícímu praktickému lékaři, např. jaké testy objednat a jak interpretovat komplikované výsledky testů.



Praktický lékař

Praktický lékař poskytuje pacientům s FA odpovídající péči pokrývající všechny zdravotní oblasti, které nejsou přímo spojeny s FA. Může sledovat, zda se u pacienta neobjeví komplikace FA, včetně kardiovaskulárních problémů, diabetu či skoliózy.²⁰



Kardiolog

Pacienti s FA mívají velké množství srdečních symptomů a může jim být diagnostikována kardiomyopatie.²⁰ Podle klinických doporučení by bylo vhodné, aby kardiolog provedl v době určení diagnózy a následně alespoň jednou za rok elektrokardiogram a echokardiogram a učinil potřebná opatření.²¹ Vzhledem ke zvýšenému riziku arytmie je možné, že pacient bude potřebovat péči kardiologa specializujícího se na arytmie apod.¹⁵



Psychiatri

Psychiatři mohou pomoci pacientům i jejich rodinným příslušníkům vyrovnat se s pocity bezraděje a smutku, které často následují po stanovení diagnózy progresivního dědičného onemocnění, jako je FA.^{3, 20}



Odborník na výživu

Odborníci na výživu informují pacienty o důležitosti změn životního stylu a o tom, jak strava a pohyb mohou snížit závažnost symptomů FA a riziko diabetu.^{22, 23}



Oftalmolog/ORL lékař

Oftalmologové/audiologové provádějí komplexní vyšetření zraku/sluchu a mohou poskytnout nástroje a podporu pro zlepšení běžných problémů se sluchem či zrakem.^{3, 20, 21}



Ortoped

V případě ortopedických komplikací může ortopedický chirurg doporučit nejlepší postup řešení muskuloskeletálních symptomů objevujících se u pacientů s FA.^{20, 21}



Fyzioterapeut/ergoterapeut

Fyzioterapeuti a ergoterapeuti hodnotí a optimalizují funkční schopnosti a představují pacientům různé způsoby, jak provádět každodenní činnosti.²¹



Další specialisté, kteří mohou pomoci vašim pacientům:

- Urolog
- Psycholog
- Logoped³

Důležitost zdravého stravování

Registrovaný dietetik či jiný odborník na výživu může pacientům poradit, jak mohou výběrem potravin podpořit své zdraví a lépe zvládat onemocnění.^{22, 23}

Výživová doporučení pro většinu pacientů s ataxií se podobají doporučením pro zdravou výživu obecně. Pamatujte prosím na to, že až třetina pacientů s FA má také diabetes a že tito pacienti budou potřebovat další dietetická doporučení, která nejsou v této části uvedena.^{3, 20}



Cíle²⁴

Cílem dietetických doporučení pro pacienty s ataxií není nabídnout lék na FA, ale spíše:

- snížit závažnost některých tíživých symptomů
- omezit nutnost užívat špatně snášené léky
- podpořit u pacienta uvědomění osobní kontroly a smyslu odpovědnosti při zvládnání daného neurologického onemocnění



Strava s vysokým podílem vlákniny²⁴

Pro pacienty s ataxií může být přínosná strava s omezeným množstvím jednoduchých sacharidů a vysokým podílem vlákniny. Pacienty s tímto onemocněním může trápit neodolatelná chuť na potraviny bohaté na sacharidy, takové potraviny však mohou způsobovat ještě více únavy a deprese, než od jaké pacientovi uleví.

- Pro některé pacienty mohou být vhodné doplňky stravy s obsahem vlákniny. Doporučený příjem vlákniny je 30 až 40 gramů za den.



Přínosy²⁴

Některé z přínosů diety při ataxii:

- Správná výživa na podporu zdravé tělesné hmotnosti a normálních tělesných funkcí. Dosažení přiměřené tělesné hmotnosti je důležité pro lepší schopnost pohybu a menší zátěž kloubů.
- Větší energie a menší únava.
- Vysoký podíl vlákniny může přispět k pravidelnosti vyprazdňování.
- Lepší nálada a celkové rozpoložení.



Role tělesné aktivity²⁴

- Zdravé stravování je skvělý začátek, většina pacientů s ataxií však může mít prospěch také z pravidelného cvičení. Fyzioterapeut v týmu specialistů starajících se o vašeho pacienta zajistí, aby byl pacient obeznámen s cvičeními, jejichž účelem je oddálit rozvoj potíží s udržením rovnováhy.

Role mFARS

Primárním cílem léčby FA je pomoci pacientům udržet jejich celkově dobrý zdravotní stav a nezávislost tak dlouho, jak to bude možné.^{4, 20, 21} Modifikovaná hodnotící škála Friedreichovy ataxie (mFARS) se sice používá především v klinických studiích, jedná se však o nástroj, který může přispět k dosažení tohoto cíle. Toto hodnocení přináší klinicky významný způsob sledování progresivních dopadů FA na fyzické funkce vašeho pacienta a předvídání dopadů na jeho každodenní život.⁴ Vzhledem k progresi onemocnění jsou změny skóre mFARS v průběhu času zpravidla akceptovány jako cílový parametr v klinických studiích zkoumajících nové potenciální možnosti léčby FA.^{25, 26}

OBLAST	SOUVISEJÍCÍ KAŽDODENNÍ ČINNOSTI	CÍLE HODNOCENÍ	CO TO ZNAMENÁ PRO PACIENTA
Bulbární funkce	Polykání nebo mluvení ²⁷	Hodnocení efektivity kašle a zřetelnosti mluvy ²⁵	<p>Snížená schopnost kašlat znamená vyšší riziko respiračních infekcí.²⁸</p> <p>Zhoršení schopnosti mluvit má dopad na komunikaci.²</p> <p>Možnosti ke zvážení: Pravidelná očkování, kašlací asistent, logopedie</p>
Koordinace horních končetin	Čištění zubů, psaní na klávesnici, ukazování, manipulování s předměty či otevírání dveří ²	Hodnocení motorických schopností souvisejících s třesem, jemné motorické koordinace a pevnost rukou a paží ²⁵	<p>Může být narušena schopnost samostatně se obléknout a najíst, stejně jako psát rukou nebo používat klávesnici.²</p> <p>Možnosti ke zvážení: Virtuální hlasový asistent, ergoterapie či fyzioterapie</p>
Koordinace dolních končetin	Sešlapování pedálů při řízení vozidla	Hodnocení koordinace nohou a chodidel ²⁵	<p>Koordinace dolních končetin úzce souvisí se stabilitou ve vzpřímené poloze a je výrazným indikátorem progresu onemocnění.²⁹</p> <p>Možnosti ke zvážení: Pohybové pomůcky (např. hůlka, chodítko, invalidní vozík), ergoterapie či fyzioterapie</p>
Stabilita ve vzpřímeném postoji	Chůze, vstávání z křesla, chůze do schodů nebo sprchování ⁴	Hodnocení ztráty schopnosti chůze a zhoršení schopnosti koordinovat pohyby ovládané vůlí ²⁵	<p>Průběh onemocnění je v této oblasti u každého pacienta nejvíce viditelný.</p> <p>V průběhu času pomáhají tato skóre predikovat ztrátu funkce.²⁹</p> <p>Možnosti ke zvážení: Pohybové pomůcky (např. hůlka, chodítko, invalidní vozík), ergoterapie či fyzioterapie</p>

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

Název přípravku: Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonem má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé. U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžíce jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Připravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonem v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonem monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 5 \times \text{ULN}$, je třeba léčbu omaveloxolonem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 3 \times \text{ULN}$ a hladina bilirubinu se zvýší na $> 2 \times \text{ULN}$, je třeba léčbu omaveloxolonem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s odpovídající frekvencí monitorování funkce jater. **Lékové interakce:** Omaveloxolon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonu. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonu, což může snížit účinnost omaveloxolonu. Pacienty, kteří jsou léčeni omaveloxolonem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonem byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonem mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení. **Zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP):** Léčba omaveloxolonem byla spojena se zvýšením hladin BNP, ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetes mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky městnavého srdečního selhání souvisejícího s přetížením organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ($\geq 1,4$ kg za 1 den nebo $\geq 2,3$ kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skyclarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skyclarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie. **Snížení tělesné hmotnosti:** Léčba přípravkem Skyclarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevyvážitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. klarithromycinu, itakonazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu, rifampicinu, třezalky tečkované a efavirenu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys

vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro tvojené děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účincích přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonu se může objevit únava. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** chřipka, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, nauzea, průjem, zvracení, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, bolest zad, svalové spazmy, únava, snížení tělesné hmotnosti. **Časté:** infekce močových cest, hypertricylglycerolemie, zvýšená hladina lipoproteinů u velmi nízké hustotě, bolest horní části břicha, bolest břicha, zvýšená hladina GGT, dysmenorea, zvýšená hladina BNP. **Předávkování:** Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádná specifická antidota. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 50 mg: Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. Přípravek není dostupný na trhu v České republice. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Reata Ireland Limited, Block A, George's Quay Plaza, George's Quay, Dublin 2, D02 E440, Irsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 02/2024.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráči 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

Reference: 1. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):222-234. 2. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*. 2013;126(suppl 1):103-117. 3. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull*. 2017;124(1):19-30. 4. Etoom M, Jahan AM, Alghwiri A, Lena F, Modugno N. Ataxia Rating Scales: Content Analysis by Linking to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Healthcare* 2022;10, 2459. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122459> 5. Clavé P, De Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farré R, Palomera E, Serra-Prat M. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1385-1394. 6. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich Ataxia. *J Neurochem*. 2013;126 (Suppl. 1):94-102. 7. Bidichandani S, Delatycki MB. Friedreich ataxia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1998. Updated June 1, 2017. Accessed 30 September 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281>. 8. Rummey C, Flynn JM, Corben LA, Delatycki MB, Wilmot G, Subramony SH, Bushara K, Duquette A, Gomez CM, Hoyle JC, Roxburgh R, Seeberger L, Yoon G, Mathews KD, Zesiewicz T, Perlman S, David R, Lynch DR. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. *Ann Clin Trans Neurol*. 2021;8(6): 1239-1250. 9. Seaman TJ, Ball TA. *Pes Cavus*. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556016/?report=classic> 10. Barrie A, Varacallo M. *Clubfoot*. [Updated 2022 Sep 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Accessed 2 April 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551574/?report=classic> 11. Abrams CK. *GJB1 Disorders: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy (CMT1X) and Central Nervous System Phenotypes*. 1998 Jun 18 [Updated 2020 Feb 20]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/12>. Melberg A, Raininko R, Dahl N, Olsson Y, Stålberg E. Charcot-Marie-Tooth Disease with Cerebellar Atrophy. *J Clin Neuromusc Dis*. 2000;2:24-26. 13. Fusco C, Spagnoli C, Salerno GG, Pavlidis E, Frattini D, Pisani F, Bassi MT. Charcot-Marie-Tooth disease with pyramidal features due to a new mutation of EGR2 gene. *Acta Biomed* 2019;90(1):104-106 DOI: 10.23750/abm.v90i1.6951. 14. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Updated 2023 Feb 23]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> 15. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidisciplin Healthcare*. 2021;14:1645-1658. 16. Teive HAG, Moro A, Moscovich M, et al. Ataxia-telangiectasia - a historical review and a proposal for a new name: ATM syndrome. *J Neurol Sci*. 2015;355(1-2):3-6. 17. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. In: Manto M, Huisman TAGM, eds. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. 3rd ed. Elsevier BV; 2018:74-89. 18. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong B-W, Pedrosa JL, Barsottini OG, Mitoma H, Tsuji S, Schmahmann JD, Manto M, Rouleau GA, Klein C, Dupre N. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. Accessed 2 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01052-2>. 19. Chessa L, Micheli R, Molinaro A. Focusing new ataxia telangiectasia therapeutic approaches. *J Rare Dis Diagn Ther*. 2016;2(2):1-9. 20. https://www.ataxia.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/Ataxia_UK_Medical_Guidelines_Third_Edition_v3m_Dec_2016_-_updated_Sep_2019.pdf. Accessed 2 April 2023. 21. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, et al. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9:184. 22. Friedreich Ataxia Diet and Nutrition - Rare Disease Advisor. <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/friedreich-ataxia-diet-and-nutrition/> Accessed 31 March 2023. 23. Lees E. Diabetes. Diabetic Diet - Nutrition and Diabetes - Nutritionist Resource. Last Updated November 2022. <https://www.nutritionist-resource.org.uk/articles/diabetes.html> Accessed 31 March 2023. 24. Ataxia Foundation. *Ataxia_Diet_FAQ*. https://www.ataxia.org.uk/wp-content/uploads/2017/07/Ataxia_Diet_FAQ.pdf Taken from the University of Minnesota Ataxia Center Website <http://www.ataxiacenter.umn.edu/aboutataxia/sporadic/wheat/home.html> 25. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet*. 2019;5(6):371. 26. Tai G, Corben LA, Woodcock IR, Yiu EM, Delatycki MB. Determining the Validity of Conducting Rating Scales in Friedreich Ataxia through Video. *Mov Disord Clin Practice*. 2021; 8(5): 688-693. doi: 10.1002/mdc3.13204. 27. McGrattan K, Shell R, Hurst-Davis R, Dunaway Young S, O'Brien E, Lavrov A, Wallach S, LaMarca N, Reyna S, Darras B. FP23. Bulbar function for patients with spinal muscular atrophy type 1 following onasemnogene abeparovoc. *Neuromusc Disord*. 2022; 32,Suppl 1:S85, ISSN 0960-8966, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.182>. 28. Simonds AK. Progress in respiratory management of bulbar complications of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis? *Thorax*. 2017;72(3):199-201. 29. Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100213.

Péče o vaše pacienty s FA

Tato brožura je zamýšlena jako zdroj informací pro neurology pečující o pacienty s FA.

Co naleznete uvnitř:



**Bližší pohled na
běžné symptomy
FA**



**Popis
multidisciplinárního
týmu specialistů**



**Spojení s komunitou
soustředěnou kolem
FA**



**Výživové a pohybové
poradenství pro
pacienty**

Tento dokument je určen pouze pro zdravotnické pracovníky.