

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Skyclarys 50 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg омавелоксолон (omaveloxolone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Непрозрачна твърда капсула с „RTA 408“, отпечатано върху светлозеленото тяло с бяло мастило, и „50“, отпечатано върху синьото капаче с бяло мастило. Капсулите (размер 0) са с дължина $21,7 \pm 0,3$ mm, а външният диаметър на капачето е $7,64 \pm 0,06$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Skyclarys е показан за лечение на атаксия на Friedreich при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Омавелоксолон трябва да се прилага и наблюдава от лекари с опит в лечението на пациенти с атаксия на Friedreich.

Дозировка

Препоръчителната доза е 150 mg омавелоксолон (3 твърди капсули по 50 mg) веднъж дневно.

Количеството лекарство, загубено поради повръщане, не трябва да се замества с допълнителна доза.

Ако бъде пропусната доза, следващата доза трябва да се приеме както обикновено на следващия ден. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропусната доза.

Изменения на дозата при съпътстваща терапия

Препоръчителните дози при съпътстваща употреба на омавелоксолон със силни или умерени инхибитори или индуктори на цитохром P450 (CYP) 3A4 са дадени в Таблица 1 (вж. точка 4.4 и 4.5).

Таблица 1: Препоръчителни изменения на дозата омавелоксолон при съпътстваща употреба с инхибитори на CYP3A4

Клас на съпътстващото лекарство	Препоръка за дозиране
Силен инхибитор на CYP3A4	Препоръчително е да се избягва съпътстващата употреба. Ако едновременното приложение не може да се избегне: • Да се намали дозата Skyclarys до 50 mg веднъж дневно, като внимателно се следи за нежелани реакции. • Ако възникнат нежелани реакции, едновременното приложение със силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се прекрати.
Умерен инхибитор на CYP3A4	Препоръчително е да се избягва съпътстващата употреба. Ако едновременното приложение не може да се избегне: • Да се намали дозата Skyclarys до 100 mg веднъж дневно, като внимателно се следи за нежелани реакции. • Ако възникнат нежелани реакции, да се намали допълнително дозата Skyclarys до 50 mg веднъж дневно.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Дозата трябва да се понижи до 100 mg веднъж дневно, като се следи внимателно за нежелани реакции при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Ако възникнат нежелани реакции, трябва да се обмисли понижаване до 50 mg веднъж дневно.

Употребата на лекарствения продукт трябва да се избягва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане в умерена и тежка степен върху фармакокинетиката на омавелоксолон не е проучен (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Skyclarys при деца и юноши на възраст под 16 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Омавелоксолон трябва да се приема на празен стомах най-малко 1 час преди или 2 часа след храна (вж. точка 4.5 и 5.2).

Skyclarys капсули трябва да се поглъщат цели.

За пациенти, които не могат да поглъщат капсулите цели, капсулите Skyclarys може да се отворят и цялото съдържание да се поръси върху 2 супени лъжици ябълково пюре. Пациентите трябва да приемат цялата смес лекарство/храна веднага на празен стомах най-малко 1 час преди или 2 часа след храна. Тя не трябва да се съхранява за употреба по-късно (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишение на аминотрансферазите

Лечението с омавелоксолон в клинични изпитвания при пациенти с атаксия на Friedreich се свързва с повишения на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) (вж. точка 4.8). Повишения на аминотрансферазите по време на лечението $\geq 3 \times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) се съобщават при 29,4% от пациентите, като максималните стойности възникват при мнозинството пациенти в рамките на първите 12 седмици от лечението. Началните повишения са последвани от тенденция към нормализиране.

ALT, AST и билирубинът трябва да се наблюдават преди започване на омавелоксолон, ежемесечно през първите 3 месеца от лечението и периодически след това, както е клинично показано. Ако ALT или AST се повиши до $> 5 \times$ ULN, омавелоксолон трябва веднага да се спре, а чернодробните функционални изследвания да се повторят колкото е възможно по-скоро. Ако лабораторните отклонения се стабилизират или отшумят, омавелоксолон може да се започне отново. Ако ALT или AST се повиши до $> 3 \times$ ULN, а билирубинът се повиши до $> 2 \times$ ULN, омавелоксолон трябва незабавно да се спре и чернодробните функционални изследвания да се повторят. Изследванията трябва да продължат според случая. Когато лабораторните отклонения се стабилизират или отшумят, Skyclarys може да се започне отново с подходяща честота на наблюдение на чернодробната функция.

Лекарствени взаимодействия

Омавелоксолон се метаболизира главно чрез CYP3A4 (вж. точка 5.2). Съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 може значително да повиши системната експозиция на омавелоксолон (вж. точка 4.5). Ако съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 е неизбежна, трябва да се обмисли намаляване на дозата омавелоксолон с наблюдение (вж. точка 4.2).

Съпътстващата употреба на омавелоксолон със силни или умерени индуктори на CYP3A4 може значително да намали експозицията на омавелоксолон (вж. точка 4.5), което може да понижи ефективността на омавелоксолон. Пациентите, лекувани с омавелоксолон, трябва да бъдат предупредени да избягват съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A4, докато приемат омавелоксолон. Ако е възможно, трябва да се помисли за алтернативни лекарствени продукти (вж. точка 4.2 и 4.5).

Отклонения в липидите

Лечението с омавелоксолон се свързва с повишения на липопротеините с ниска плътност (LDL холестерол) и понижения на липопротеините с висока плътност (HDL холестерол). Параметрите на липидите трябва да бъдат оценени преди започване на омавелоксолон и да се наблюдават периодически по време на лечението. Отклоненията в липидите трябва да се регулират в съответствие със клиничните стандарти.

Повишение на В-тип натриуретичен пептид (B-type natriuretic peptide, BNP)

Лечението с омавелоксолон се свързва с увеличения на BNP, но без съпътстващо повишение на кръвното налягане или свързани събития на претоварване с течности или застойна сърдечна недостатъчност. В Проучване 1 общо 13,7% от пациентите, лекувани със Skyclarys, имат повишение от изходното ниво на BNP и BNP над ULN (100 pg/ml) в сравнение с 3,8% от пациентите, които получават плацебо. Честотата на повишение на BNP над 200 pg/ml е 3,9% при пациентите, лекувани със Skyclarys. Не е ясно дали повишенията на BNP в Проучване 1 са свързани със Skyclarys или със сърдечно заболяване, асоциирано с атаксия на Friedreich.

В едно проучване със сродно съединение при пациенти диабетици с хронично бъбречно заболяване (chronic kidney disease, CKD) се наблюдават прекомерно много събития на сърдечна недостатъчност поради претоварване с течности сред пациентите със CKD стадий IV. BNP > 200 pg/ml на изходното ниво и предхождаща хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност се определят като рискови фактори за сърдечна недостатъчност при пациентите със CKD стадий IV, но не и при пациентите със CKD стадий 3b.

Кардиомиопатия и захарен диабет са чести при пациенти с атаксия на Friedreich. BNP трябва да се наблюдава преди и периодично по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на застойна сърдечна недостатъчност, свързана с претоварване с течности, като внезапно наддаване на тегло ($\geq 1,4$ kg за 1 ден или $\geq 2,3$ kg за 1 седмица), периферен оток и задух. Ако се развият признаци и симптоми на претоварване с течности, BNP (или NT-proBNP) трябва да се наблюдава и регулира в съответствие със стандартните клинични насоки. Лечението със Skyclarys трябва да се прекъсне, докато се овладее претоварването с течности. Ако претоварването с течности не може да се овладее по подходящ начин, лечението със Skyclarys трябва да се спре. В съответствие с клиничната преценка силно се препоръчва по-често наблюдение на пациентите с неотдавнашна хоспитализация поради подлежаща кардиомиопатия, диабет със CKD стадий IV или друга етиология.

Намаляване на телесното тегло

Лечението със Skyclarys се свързва с леко намаляване на телесното тегло. Посъветвайте пациентите редовно да следят теглото си. Направете допълнителна оценка на пациента, ако възникне необяснено или клинично значимо намаляване на телесното тегло.

Реакции на свръхчувствителност

Skyclarys се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и обрив (вж. точка 4.8).

В рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване на 51 пациенти, лекувани със Skyclarys 150 mg/ден в продължение на 48 седмици, събитията на свръхчувствителност са с честотата „много чести“ ($\geq 1/10$). Всички събития не са сериозни и всички събития, съобщавани при участниците, получаващи омавелоксолон, са леки по степен на тежест. Средното време до поява в групата на омавелоксолон е 135 дни (минимум: 3 дни, максимум: 360 дни, медиана: 95 дни). Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и обрив, както в постмаркетинговия период, така и в други клинични изпитвания. В постмаркетингови условия се съобщава за един сериозен случай на лекарствена свръхчувствителност, всички събития, съобщени в други клинични изпитвания, са леки до умерени по своята тежест. При възникване на реакция на свръхчувствителност трябва да се предприемат подходящи мерки, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на свръхчувствителност.

Skyclarys съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Омавелоколон е субстрат на CYP3A4. Едновременното приложение на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 или индуктори на CYP3A4 ще повлияе върху фармакокинетиката на омавелоколон.

Ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на омавелоколон

Силни или умерени инхибитори на CYP3A4

В едно клинично проучване едновременното приложение на Skyclarys с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4, повишава площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-inf}) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) приблизително съответно 4 пъти и 3 пъти. В едно клинично проучване при здрави участници едновременното приложение с верапамил (120 mg веднъж дневно) повишава AUC и C_{max} съответно 1,24 пъти и 1,28 пъти. Верапамил е известен умерен инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на транспортера P-гр. Ако съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 е неизбежна, трябва да се помисли за намаляване на дозата Skyclarys с наблюдение (вж. точка 4.2 и 4.4). Някои примери на силни и умерени инхибитори на CYP3A4 са кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, ципрофлоксацин, циклоспорин, флуконазол и флувоксамин.

Тъй като грейпфрутът и сокът от грейпфрут са инхибитори на CYP3A4, пациентите трябва да бъдат предупредени да ги избягват, докато приемат Skyclarys (вж. точка 4.4).

Силни или умерени индуктори на CYP3A4

В едно клинично проучване едновременното приложение на омавелоколон с ефавиренц, умерен индуктор на CYP3A4, понижава площта под кривата (AUC_{0-inf}) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) съответно с приблизително 49% и 38%. Поради потенциалната загуба на ефикасност пациентите, лекувани със Skyclarys, трябва да бъдат предупредени да избягват употребата на силни или умерени индуктори на CYP3A4, докато приемат Skyclarys, и, ако е възможно, да бъдат обмислени алтернативи. Някои примери за силни или умерени индуктори на CYP3A4 са карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, жълт кантарион и ефавиренц.

Ефект на омавелоколон върху други лекарствени продукти

Следните взаимодействия са оценени в клиничните проучвания с омавелоколон 150 mg при здрави участници:

Субстрати на CYP3A4

AUC на мидазолам, субстрат на CYP3A4, се понижава с приблизително 45% при едновременно приложение с омавелоколон, което показва, че омавелоколон е слаб индуктор на CYP3A4 и може да намали експозицията на субстрати на CYP3A4. Съпътстващата употреба със Skyclarys може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Посъветвайте пациентите да избягват съпътстваща употреба с комбинирани хормонални контрацептиви (напр. противозачатъчни таблетки, пластири, пръстени), имплантати и таблетки, съдържащи само прогестин (вж. точка 4.6).

Субстрати на CYP2C8

AUC на репаглинид, субстрат на CYP2C8, се понижава приблизително с 35% при едновременно приложение с омавелоколон, което показва, че омавелоколон е слаб индуктор на CYP2C8 и може да намали експозицията на субстрати на CYP2C8.

Субстрати на BCRP

AUC на розувастатин, субстрат на BCRP и OATP1B1, се понижава с приблизително 30% при едновременно приложение с омавелоксолон, което показва, че омавелоксолон е слаб индуктор на BCRP и може да намали експозицията на субстрати на BCRP.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на омавелоксолон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Skyclarys не трябва да се употребява по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Пациентите трябва да използват ефективна контрацепция преди започване на лечение със Skyclarys, по време на лечението и за 28 дни след спиране на лечението.

Skyclarys може да понижи ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Посъветвайте пациентите да избягват съпътстваща употреба с комбинирани хормонални контрацептиви (напр. противозачатъчни таблетки, пластири, пръстени). Посъветвайте жените, които използват хормонални контрацептиви, да преминат на алтернативен метод за контрацепция (напр. нехормонална вътрематочна система) или допълнителен нехормонален контрацептив (напр. кондоми) по време на съпътстващата употреба и в продължение на 28 дни след спиране на Skyclarys.

Кърмене

В клинично проучване за кърменето е установено, че омавелоксолон се екскретира в кърмата, като след единична перорална доза 150 mg омавелоксолон е определена минимална (<2%) средна относителна доза при кърмачето 0,37% (вж. точка 5.2). Плазмената концентрация на омавелоксолон при кърмачетата е неизвестна.

Липсва клиничен опит при кърмачета и не може да се изключи риск от омавелоксолон за кърмачето.

Ползите от кърменето за развитието и здравето трябва да се преценяват заедно с клиничната необходимост на майката от омавелоксолон и евентуалните нежелани ефекти върху кърмачето, причинени от омавелоксолон или от подлежащото заболяване на майката.

Омавелоксолон е наличен в млякото на плъхове в период на лактация и води до свързани с третирането ефекти при поколенията (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Skyclarys върху фертилитета при хората. Данните при животните не показват увреждане на фертилитета при мъжките или женските (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омавелоксолон може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на омавелоксолон може да се появи умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често възникващите нежелани реакции, наблюдавани при Skyclarys, са повишена ALT и главоболие (по 37,3% всяка), намалено тегло (34,0%), гадене (33,3%), повишена AST и умора (по 21,6% всяка), диария (19,6%), орофарингеална болка (17,6%), повръщане (15,7%), болка в гърба, мускулни спазми и грип (по 13,7% всяка) и намален апетит(11,8%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани в рандомизираното, двойносляпо, контролирано с плацебо изпитване при 51 пациенти, лекувани със Skyclarys 150 mg/ден в продължение на 48 седмици (медиана на експозиция 0,92 пациентогодини), са дадени в Таблица 2 по системно-органен клас и честота. Честотата е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност. Избрани нежелани реакции са допълнително описани след Таблица 2.

Таблица 2 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Грип	Много чести
	Възпаление на пикочния тракт	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, включително уртикария и обрив ^a	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	Много чести
	Хипертриглицеридемия	Чести
	Повишение на липопротеините с много ниска плътност	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести
	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Болка в горната част на корема	Чести
	Коремна болка	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена ALT	Много чести
	Повишена AST	Много чести
	Повишена GGT	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Много чести
	Мускулни спазми	Много чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Дисменорея	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Изследвания	Повишен BNP ⁶	Чести
	Намалено тегло ⁸	Много чести

^a В постмаркетинговия период се съобщава за случаи с неизвестна честота.

⁶ На базата на лабораторни изчисления при стойности > 200 pg/ml.

⁸ На базата на измервания на теглото в клиниката със загуба на тегло по време на лечението $\geq 5\%$.

ALT=аланин аминотрансфераза; AST=аспартат аминотрансфераза; BNP= В-тип натриуретичен пептид; GGT=гама глутамилтрансфераза.

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашино-чревни нарушения

Сред пациентите, лекувани със Skyclarys в рандомизираното, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване, гадене възниква при 33,3% от пациентите, диария при 19,6% от пациентите, повръщане при 15,7% от пациентите, болка в горната част на корема при 9,8% от пациентите и коремна болка при 7,8% от пациентите. Всички събития са оценени като леки или умерени по своята тежест, а 75,8% от събитията възникват в рамките на първите 12 седмици от терапията.

Повишения на аминотрансферазите

Сред пациентите, лекувани със Skyclarys в рандомизираното, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване, нежеланите реакции на повишения на аминотрансферазите включват: повишена ALT при 37,3% от пациентите, повишена AST при 21,6% от пациентите и повишена гама глутамилтрансфераза (GGT) при 5,9% пациентите. Лечението е прекъсвано поради повишения на аминотрансферазите при 11,8% от всички пациенти, лекувани със Skyclarys. Един пациент (2%) спира участието си поради повишение на аминотрансферазите в съответствие с протокола.

При пациентите, лекувани със Skyclarys, честотата на повишенията на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ по време на лечението е 29,4%, като 15,7% имат повишения $\geq 5 \times ULN$. Повишенията $\geq 3 \times ULN$ са като цяло преходни и обратими, като 80% от тези пациенти имат максимални нива в рамките на първите 12 седмици от лечението. Никой от тези пациенти няма нива на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ при визитата за оттегляне. Средните стойности като цяло се понижават в посока изходното ниво с продължаване на лечението или след прекъсване на терапията. Никой пациент не е имал съпътстващо повишение на общия билирубин $> 1,5 \times ULN$.

Повишение на BNP

В рандомизираното, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациентите, лекувани със Skyclarys, се наблюдават повишения при лабораторните оценки на BNP. Средните стойности на BNP се повишават на Седмица 4 и остават повишени до края на Седмица 48, с пикови средни повишения на Седмица 24. Средните стойности на BNP остават под ULN ($< 100 \text{ pg/ml}$). Общо 13,7% от пациентите, лекувани със Skyclarys, имат повишение от изходното ниво на BNP и BNP над ULN (100 pg/ml) в сравнение с 3,8% от пациентите, които получават плацебо; 3,9% от пациентите имат стойности на BNP, надвишаващи 200 pg/ml , по време на лечението. Няма прекъснали поради повишение на BNP.

Отклонения в липидите

Сред пациентите, лекувани със Skyclarys в рандомизираното, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване, хипертриглицеридемия се съобщава при 3,9% от пациентите, повишени липопротеини с много ниска плътност се съобщава при 3,9% от пациентите, а хиперхолестеролемия се съобщава при 2,0% от пациентите. На Седмица 48 в групата на лечение със Skyclarys средната стойност на LDL се повишава с приблизително 25 mg/dl , а средната стойност на HDL се понижава с приблизително 5 mg/dl . След спиране на Skyclarys средните нива на LDL и HDL се връщат на изходното ниво.

Намаляване на теглото

В рандомизираното, двойнослепо, контролирано с плацебо проучване намаляване на теглото се съобщава при 2,0% от пациентите, лекувани със Skyclarys, и 1,9% от пациентите, лекувани с плацебо. Не се съобщават сериозни нежелани реакции или прекъсвания поради понижен апетит или намаляване на теглото в никоя от групите на лечение.

Намаляването на телесното тегло се наблюдава след Седмица 24. Средното намаление на телесното тегло спрямо изходното ниво е 1,35 kg (SD 3,585 kg) в групата на Skyclarys, а средното повишение на теглото спрямо изходното ниво е 1,17 kg (SD 4,108 kg) в групата на плацебо след 48 седмици на лечение. Сред всички пациенти с BMI на изходното ниво < 25 kg/m² и в двете групи на лечение (Skyclarys, n=37; плацебо, n=37) загуба на тегло с най-малко 5% от изходното ниво се наблюдава при 32,4% от пациентите, лекувани със Skyclarys, спрямо 2,7% от пациентите, лекувани с плацебо.

Педиатрична популация

На базата на оценката на Skyclarys в рандомизираните, контролирани с плацебо изпитвания профилът на безопасност на Skyclarys при педиатрични пациенти на възраст от 16 до под 18 години (n=24) съвпада с профила на безопасност при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот на Skyclarys. Пациентите, при които има предозиране, трябва да се наблюдават внимателно и да им се осигури подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нервната система, АТС код: N07XX25

Механизъм на действие

Точният механизъм, чрез който омавелоксолон оказва терапевтичен ефект при пациентите с атаксия на Friedreich, не е известен. Доказано е, че омавелоксолон активира пътя на транскрипционния фактор Nrf2 (erythroid-derived 2)-like 2) *in vitro* и *in vivo* при животни и хора. Пътят Nrf2 участва в клетъчния отговор на оксидативния стрес. Съществуват значителни доказателства, че нивата и активността на Nrf2 са потиснати в клетките при пациенти с атаксия на Friedreich.

Фармакодинамични ефекти

Омавелоксолон се свързва с Kelch-подобен ECH-асоцииран протеин 1 (Keap1), протеин, който регулира активността на Nrf2. Свързването с Keap1 позволява нуклеарна транслокация на Nrf2 и транскрипция на неговите таргетни гени. Във фибробласти, изолирани от пациенти с атаксия на Friedreich, е доказано, че омавелоксолон възстановява нивата на Nrf2 и повишава активността на Nrf2. Доказано е, че омавелоксолон също предпазва от митохондриална дисфункция и възстановява редокс-баланса в тези клетки, а така също и в невроните при

моделите при мишки на атаксия на Friedreich. Данни за фармакодинамична активност се наблюдават при пациенти, лекувани с омавелоксолон, с дозозависими промени в продуктите на таргетните гени на Nrf2, серумния феритин и GGT в дозовия диапазон от 20 mg до 300 mg. Пациентите, които получават омавелоксолон 160 mg, като цяло показват най-голямо повишение от изходното ниво на тези серумни маркери.

Въздействие на омавелоксолон върху QT интервала

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо- и активно контролирано, тройно кръстосано проучване за TQTc при здрави участници омавелоксолон и основните му метаболити (M17 и M22) самостоятелно или в комбинация не причиняват клинично значимо удължаване на QTc, тъй като горната граница на изчисления двустранен 90% ДИ е под прага от 10 msec на съображенията, свързани с безопасността от регулаторна гледна точка. Средната C_{max} на омавелоксолон 319,4 ng/ml в проучването е 4,5 пъти прогнозната средна C_{max} в стационарно състояние (71,5 ng/ml) при пациенти с атаксия на Friedreich и обхваща най-лошия сценарий на клинична експозиция с 4,5 пъти повишение на C_{max} , ако омавелоксолон се прилага с храна.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Skyclarys са оценени като лечение за атаксия на Friedreich в две части на едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (Проучване 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) и в едно продължаващо открито продължение на Проучване 1.

Проучване 1 Част 2

Проучване 1 Част 2 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване за оценка на безопасността и ефикасността на Skyclarys при пациенти с атаксия на Friedreich в продължение на 48 седмици лечение. Общо 103 пациенти, включително 24 юноши, са рандомизирани (1:1) на Skyclarys 150 mg/ден (N=51) или плацебо (N=52). Пациентите са изключени от Проучване 1, ако имат нива на BNP > 200 pg/ml преди включване в проучването или анамнеза за клинично значимо левостранно сърдечно заболяване и/или клинично значимо сърдечно заболяване, с изключение на лека до умерена кардиомиопатия, асоциирана с атаксия на Friedreich. Освен това пациентите са изключени от Проучване 1, ако имат анамнеза за клинично значимо чернодробно заболяване (напр. фиброза, цироза, хепатит) или клинично значими отклонения в лабораторните изследвания при скрининга, включително ALT и/или AST > 1,5 пъти ULN, билирубин > 1,2 пъти ULN, алкална фосфатаза > 2 пъти ULN или албумин < долната граница на нормата (LLN). Рандомизацията е стратифицирана според статуса по отношение на *pes cavus* (вдлъбнатото стъпало). Популацията с *pes cavus* е дефинирана като такава със загуба на странична опора, която се определя по това, че може да се види светлина от фенерче под арката на стъпалото, когато пациентът е бос и стъпил с цялото си тегло. Първичната точка за ефикасност е промяна в скората по модифицираната скала за атаксия на Friedreich (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale, mFARS) в сравнение с плацебо на Седмица 48 за пациенти без *pes cavus* (т.е. цялата анализирана група [full analysis set, FAS]; n=82). mFARS е инструмент за клинична оценка, чрез който се оценява функцията на пациента, и се състои от 4 домейна за оценяване на булбарната функция, координацията на горните крайници, координацията на долните крайници и стабилността в изправено положение. mFARS има максимален скор 99, като по-нисък скор по mFARS означава по-малко физическо увреждане. В групата FAS 53,7% са мъже. Средната възраст е 23,9 години при включване в проучването, а средната възраст при поява на атаксия на Friedreich е 15,5 години. Скоровете по mFARS на изходното ниво и по Атаксия на Friedreich – ежедневни дейности (Friedreich's ataxia-Activities of Daily Living, FA-ADL) са съответно 39,83 и 10,29 пункта. Средната дължина на повторенията в GAA е 714,8. При влизане в проучването 92,7% от пациентите са амбулаторни, 37,8% имат анамнеза за кардиомиопатия, а 2,4% имат анамнеза за захарен диабет.

Лечението със Skyclarys значително подобрява скоровете по mFARS с разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати -2,41 (стандартна грешка 0,955) по отношение на

плацебо ($p=0,0138$) (Таблица 3). Всички компоненти на оценката по mFARS, включително способност за преглъщане (булбарни), координация на горните крайници, координация на долните крайници и стабилност в изправено положение са в полза на Skylarys в сравнение с плацебо.

Таблица 3 Проучване 1 Част 2: Резултати за mFARS (FAS)

	Skylarys (N=40)	Плацебо (N=42)
Общо mFARS		
Изходно ниво		
n	40	42
Средно (SD)	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Седмица 48		
n	34	41
Средно (SD)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)
Седмица 48 Промяна от изходното ниво		
Средна стойност по метода на LS (SE)	-1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Разлика в средните стойности по метода на LS (SE)	-2,41 (0,955)	-
p-стойност спрямо плацебо	0,0138	

Съкращения: FAS=Цялата анализирана група; LS=най-малки квадрати; mFARS= модифицирана скала за оценка на атаксия на Friedreich.

Бележка: скоровете по mFARS могат да варират от 0 до 99 пункта. Във всеки домейн на mFARS минималният скор е 0. Максималният скор във всеки домейн е както следва: 11 пункта за булбарна функция, 36 пункта за координация на горните крайници, 16 пункта за координация на долните крайници и 36 пункта за стабилност в изправено положение.

В цялата рандомизирана популация (N=103), която включва всички пациенти независимо от техния статус по отношение на *pes cavus*, Skylarys подобрява скоровете по mFARS спрямо плацебо с разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати -1,94 (стандартна грешка 0,894) (номинално $p=0,0331$).

В експлораторните подгрупови анализи точковите оценки на промените в mFARS са неизменно в полза на Skylarys в сравнение с плацебо във всички подгрупи на базата на възрастта, амбулаторния статус и дължината на повторенията в GAA1 на изходното ниво (Таблица 4).

Таблица 4 Проучване 1 Част 2: Промяна в mFARS на Седмица 48 в подгрупите (FAS)

Подгрупа	Средна разлика по метода на най-малките квадрати ^a (95% CI)	P-стойност
Възраст		
< 18 години (n=20)	-4,21 (-8,48; 0,06)	0,0532
≥ 18 години (n=62)	-1,59 (-3,77; 0,58)	0,1486
Дължина на повторенията в GAA1 ≥ 675		
Да (n=39)	-4,27 (-6,96; -1,58)	0,0024
Не (n=28)	-1,95 (-5,20; 1,29)	0,2325
Амбулаторен статус		
Неамбулаторни (n=6)	-4,57 (-11,41; 2,27)	0,1864
Амбулаторни (n=76)	-2,20 (-4,22; -0,18)	0,0336

Съкращения: CI=доверителен интервал; FAS=Група за пълен анализ; дължина на повторенията в GAA1=дължина на повторенията на тринуклеотидите в алела GAA1, съставен от 1 гуанин и 2 аденин; mFARS= модифицирана скала за оценка на атаксия на Friedreich.

^a Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати е Skylarys - плацебо.

Въпреки че Проучване 1 няма мощност за откриване на разлика в основните вторични крайни точки, Общо впечатление за промяна на пациента (Patient Global Impression of Change, PGIC) и

Клиничното общо впечатление за промяна (Clinical Global Impression of Change, CGIC), скоростите за PGIC и CGIC на Седмица 48 са подобрени в числено изражение при пациентите, лекувани със Skyclarys, по отношение на плацебо в популацията за първичен анализ (разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати [LS] при PGIC= -0,43, разлика в средните стойности по метода LS при CGIC= -0,13). Освен това лечението на пациентите със Skyclarys води до подобрени в числено изражение скоросте за FA-ADL по отношение на плацебо с разлика в средните стойности по метода на LS от -1,30 пункта (стандартна грешка=0,629).

В *post hoc* анализ при псевдорандомизация при дългосрочното открито лечение със Skyclarys пациентите, лекувани със Skyclarys, имат по-ниски скоросте по mFARS на 3 години в сравнение със съответстваща естествена историческа контролна група. Този експлораторен анализ трябва да се тълкува внимателно, като се имат предвид ограниченията на данните, събрани извън контролирано проучване, тъй като може да има смущаващи фактори.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Skyclarys при педиатричната популация на възраст 2 години до под 16 години за лечение на атаксия на Friedreich (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Омавелоксолон се абсорбира след перорално приложение на гладно при здрави участници с пикови плазмени концентрации обичайно наблюдавани от 7 до 14 часа след приложението. Пациентите с атаксия на Friedreich показват 2,3 пъти по-бърза абсорбция на омавелоксолон, отколкото здрави участници на гладно.

Едновременното приложение с храна с високо съдържание на мазнини води до слабо повишение (1,15 пъти) на площта под кривата плазмена концентрация-време от време 0, екстраполирано до безкрайност (AUC_{0-inf}), но води до 4,5кратно увеличение на C_{max} в сравнение с приема на гладно. Препоръчва се Skyclarys да се приема без храна.

C_{max} и AUC_{0-inf} на омавелоксолон са подобни, когато съдържанието на капсулата се поръси върху ябълково пюре или когато капсулите се приемат цели. Медианата на времето до достигане на C_{max} (t_{max}) на омавелоксолон се скъсява от приблизително 10 часа на 6 часа при поръсване върху ябълково пюре (вж. точка 4.2).

Абсолютната или относителната бионаличност на омавелоксолон не е установена.

Линейност/нелинейност

Общата плазмена експозиция на омавелоксолон (AUC) се повишава по дозозависим и дозопропорционален начин, но C_{max} се повишава по по-малко от дозопропорционален начин при здрави лица на гладно.

Разпределение

Омавелоксолон е 97% свързан с протеините в човешката плазма. Омавелоксолон показва ниска до умерена мембранна пропускливост. Средният привиден обем на разпределение е 7361 l (105 l/kg).

Разпределение в кърмата

Разпределението на омавелоксолом в кърмата е проучено при група от 12 здрави кърмачки след перорално приложение на единична доза 150 mg. Резултатите показват, че кърмачетата могат да бъдат изложени на малка част от дозата за възрастни със средногеометрична дневна доза при кърмачето 0,0076 mg/kg/ден, което води до средногеометрична относителна доза при кърмачето 0,37%.

Лактацията не променя фармакокинетичния профил на омавелоксолом при кърмачките. Свързването на омавелоксолом с плазмените протеини в тази популация е 98,4%.

Биотрансформация

След еднократна перорална доза [^{14}C]-омавелоксолом, приложена на здрави мъже, се установява, че омавелоксолом подлежи на метаболизъм посредством CYP3A4 до серия от 30 метаболита, от които 7 метаболита са количествено определени и идентифицирани. Метаболитите M22 и M17 са основните плазмени метаболити, на които се дължат съответно 18,6% и 10,9% от общата плазмена радиоактивност. Другите метаболити са в малки количества, като всеки съответства на по-малко от 10% от общата плазмена радиоактивна експозиция. Никой от метаболитите няма значима фармакологична активност.

Елиминиране

След еднократна перорална доза изотопно маркиран омавелоксолом, приложен на здрави мъже, приблизително 92,5% от приложената радиоактивност се открива в рамките на 528-часов период на събиране: 92,4% във фецеса и 0,1% в урината. Основната част (90,7%) от приложената доза се открива във фецеса в рамките на 96 часа след приложението.

Средният привиден плазмен клирънс на омавелоксолом е 109 l/час, а средният привиден плазмен полуживот е 58 часа (32-94 часа).

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Ефект на възрастта, пола и телесното тегло върху фармакокинетиката на омавелоксолом
Популационните фармакокинетични анализи показват, че няма клинично значим ефект на възрастта (16-71 години), пола или телесното тегло върху фармакокинетиката на омавелоксолом и не са необходими корекции на дозата на базата на тези фактори.

Пациенти с бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ потвърждава, че изчислените стойности на скоростта на гломерулна филтрация $\geq 63 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ нямат значим ефект върху фармакокинетиката на омавелоксолом. Ефектът на умерена или тежка степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на омавелоксолом е неизвестен.

Пациенти с чернодробно увреждане

При лица с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (клас В и С по Child-Pugh) клирънсът на омавелоксолом е понижен, което води до по-висока плазмена експозиция на омавелоксолом. Лица с умерена степен на чернодробно увреждане показват до 65% повишение на AUC и 83% повишение на C_{max} в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. При лица с тежка степен на чернодробно увреждане AUC на омавелоксолом се повишава със 117% в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Данните при лицата с тежка степен на чернодробно увреждане обаче са ограничени. При лица с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) няма промяна в AUC и само 29% повишение на C_{max} . Препоръчителната доза за пациенти с чернодробно увреждане е представена в точка 4.2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и потенциал за генотоксичност.

Токсичност при многократно приложение

При плъхове приложението на омавелоксолон се асоциира с необратимо бъбречно увреждане (мултифокална дегенерация/регенерация на бъбречните тубули, придружена от протеинурия) при клинично значими дозови нива след 28 дни ежедневна перорална експозиция в продължение на максимум 6 месеца. Освен това при плъхове и маймуни е наблюдавана обратима хиперплазия на стомашно-чревния тракт (предстомах, хранопровод, ларинкс) още след 28 дни на приложение, до 6 или 9 месеца съответно при плъхове и маймуни. При един мъжки плъх от групата с висока доза след 6 месеца приложение плоскоклетъчната епителна хиперплазия е свързана със сквамозноклетъчен карцином, засягащ нежлезистата и жлезистата част на стомаха.

Генотоксичност

Въз основа на панел от тестове за мутагенност *in vitro* и *in vivo* се счита, че омавелоксолон е с нисък генотоксичен потенциал.

Канцерогенност

Омавелоксолон не проявява канцерогенност в 6-месечно проучване при мъжки и женски трансгенни *gasH2* мишки при експозиция съответно 14,6 и 54,5 пъти по-висока от системната експозиция при хора, изчислена въз основа на AUC, при приемане на максималната препоръчителна доза при хора (MHRD). Дългосрочно проучване за канцерогенност на омавелоксолон в продължение на 85 и 87 седмици при женски и мъжки плъхове разкрива неопластични находки в черния дроб (жлъчни пътища: холангиом и холангиокарцином), млечната жлеза (аденокарцином и сарком), тестисите (аденом на лайдиговите клетки) и ректума (сквамозноклетъчни папиломи) при дозови нива ≥ 1 mg/kg, съответстващи на ниво на експозиция по-малко от 1 път клиничната плазмена експозиция при MHRD. Значението за човека към момента е неизвестно.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

Омавелоксолон, приложен в перорални дози от 1, 3 и 10 mg/kg/ден на мъжки плъхове в продължение на 28 дни преди чифтосването и през целия период на чифтосване и на женски плъхове от 14 дни преди чифтосването, през целия период на чифтосване и до гестационен ден 7, не променя фертилитета при мъжките или женските. Но пре- и постимплантационна загуба на ембриони, резорбции и понижение на броя на жизнеспособните ембриони възникват при дозата, съответстваща на приблизително 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MHRD) на базата на системната експозиция. Ефекти по отношение на пре- и постимплантационна загуба не възникват при приблизително 2 пъти MHRD на базата на системната експозиция.

Ембриофетално развитие

В едно проучване за ембриофеталната токсичност при плъхове не се открива токсичност за майката или ембриофетални аномалии при перорална доза, съответстваща на приблизително 6 пъти MHRD на базата на системната експозиция. Но в дози, постигащи нива на експозиция 19 пъти MHRD, при плъхове се наблюдават постимплантационна загуба, резорбции, а така също и намаляване на броя жизнеспособни фетуси, размера на поколението и феталното телесно тегло. Ембриофеталната оценка при зайци показва токсичност за майката, която се асоциира с ранно раждане и прекъсване на бременността, а така също и ниско фетално телесно тегло при дозово ниво, съответстващо на експозиции, по-ниски (0,7 пъти) от тези при MHRD. В

същото проучване обаче не се наблюдават фетални малформации при приблизително 1,4 пъти MHRD на базата на системната експозиция.

Пре- и постнатално развитие

В една пре- и постнатална оценка при плъхове приложението на омавелоксолон по време на периода на органогенезата до края на лактацията в дози от 1, 3 и 10 mg/kg/ден се асоциира с повишен процент на поколения с мъртвородени малки, намалена преживяемост на малките от първо поколение и понижено средно телесно тегло на малките. Понижена репродуктивна функция (намален среден брой на жълтите тела и имплантационните места) се наблюдава при F1 женски, а забавено полове съзряване се наблюдава при F1 мъжки при дозово ниво приблизително 6 пъти MHRD на базата на системната експозиция. Не се наблюдават нежелани реакции при доза приблизително 2 пъти MHRD на базата на системната експозиция. Дозозависимо повишение на плазмените концентрации на омавелоксолон се наблюдава при малките, което се дължи на екскрецията на омавелоксолон в млякото. Ефектите са пряко свързани с експозицията на омавелоксолон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Състав на капсулата

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Брилянтно синьо FCF (E133)
Железен оксид, жълт (E172)

Печатно мастило

Шеллак E904)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност със защитена от деца полипропиленова запушалка с индукционно запечатано фолио.

Опаковка по 90 капсули
Опаковка по 270 (3 опаковки по 90) капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 февруари 2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED

United Drug House

Magna Drive

Magna Business Park

Citywest Road

Dublin 24

D24 XKE5

Ирландия

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp,

Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Skyclarys 50 mg твърди капсули
омавелоксолол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg омавелоксолол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1786/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Skyclarys 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ОПАКОВКА С 3 БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Skyclarys 50 mg твърди капсули
омавелоксолол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg омавелоксолол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

270 (3 опаковки по 90) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1786/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Skyclarys 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА ЗА ВСИЧКИ ВИДОВЕ ОПАКОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Skyclarys 50 mg твърди капсули
омавелоксолол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg омавелоксолол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Skyclarys 50 mg твърди капсули омавелоксолон (omaveloxolone)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Skyclarys и за какво се използва
 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skyclarys
 3. Как да приемате Skyclarys
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Skyclarys
 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
- 1. Какво представлява Skyclarys и за какво се използва**

Какво представлява Skyclarys

Skyclarys съдържа активното вещество омавелоксолон, което активира специфичен протеин, Nrf2, във Вашия организъм.

За какво се използва Skyclarys

Skyclarys се използва за лечение на възрастни и юноши, които са на най-малко 16-годишна възраст и които имат атаксия на Фридрайх, невродегенеративно разстройство на движенията. Атаксията на Фридрайх е рядко наследствено заболяване, което причинява прогресивно увреждане на нервната система и двигателни проблеми

Как действа Skyclarys

Протеинът във Вашия организъм, наречен Nrf2, има ключова роля в регулирането на оксидативния стрес (състояние, което може да увреди клетките в тялото) и има защитна роля срещу невродегенеративните заболявания. При пациенти с атаксия на Фридрайх активността на Nrf2 е намалена. Skyclarys активира Nrf2, така че да може да регулира оксидативния стрес.

В едно клинично изпитване пациентите, лекувани със Skyclarys, имат по-добри резултати при изследванията на биологичната функция, отколкото пациентите, лекувани с неактивно вещество.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skyclarys

Не приемайте Skyclarys, ако сте алергични към омавелоксолон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Skyclarlys:

- Ако имате проблеми с черния дроб, Вашият лекар може да реши да промени дозата или да не се започва лечение със Skyclarlys.
- Кажете на Вашия лекар какви са всички лекарства, които приемате, преди да започнете Skyclarlys.

Вашият лекар ще провери как функционира черният Ви дроб и какво е нивото на Вашия холестерол, преди да започнете да приемате Skyclarlys. Вашият лекар ще провери също нивото на BNP (В-тип натреуретичен пептид, кръвен тест за сърдечни проблеми), преди да започнете да приемате Skyclarlys.

Говорете с Вашия лекар, докато приемате Skyclarlys

Обадете се на Вашия лекар веднага, ако имате внезапно наддаване на тегло, отичане на краката, глезените или стъпалата или задух (това може да са признаци или симптоми на сърдечни проблеми), докато приемате Skyclarlys. Вашият лекар ще реши какво да бъде лечението и дали трябва да продължите Skyclarlys.

Говорете с Вашия лекар, ако получите някакви реакции на свръхчувствителност (алергична или подобна на алергия реакция, която може да включва сърбящ обрив и кожен обрив).

Вашият лекар ще Ви прави кръвни изследвания, докато приемате Skyclarlys. Те ще включват чернодробни кръвни изследвания, за да се провери как функционира черният Ви дроб, докато приемате Skyclarlys. Вашият лекар ще реши дали да спрете Skyclarlys, ако се появят проблеми с черния дроб. Други кръвни изследвания, които ще направи Вашият лекар, ще бъдат за проверка на холестерола и BNP, след като започнете Skyclarlys.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате загуба на тегло, докато приемате Skyclarlys.

Деца и юноши

Не давайте Skyclarlys на деца и юноши под 16-годишна възраст, защото не е проучен в тази група пациенти.

Други лекарства и Skyclarlys

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемате други лекарства. Това е защото някои лекарства може да повлияят начина, по който действа Skyclarlys. Освен това Skyclarlys може да засегне начина, по който действат някои лекарства.

Някои лекарства може да повишат риска от нежелани реакции със Skyclarlys, като повишат нивата на Skyclarlys в кръвта. Някои от тези лекарства включват:

- итраконазол, флуконазол или кетоконазол (противогъбични лекарства, използвани за лечение на редица гъбични инфекции)
- циклоспорин (лекарство, използвано след органна трансплантация)
- ципрофлоксацин или кларитромицин (антибиотици, използвани при бактериални инфекции)
- флувоксамин (антидепресант, известен като селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина).

Ако Вашият лекар предпише едно от тези лекарства, дозата Skyclarlys може да бъде понижена, за да се предотвратят нежелани реакции, когато се приемат едновременно и двете лекарства.

Някои лекарства може да влошат действието на Skyclarlys, като понижат количеството Skyclarlys в кръвта. Някои от тези лекарства включват:

- жълт кантарион (билково лекарство, използвано при лека депресия)
- рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)

- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон (използвани за лечение на епилепсия)
- ефавиренц (лекарство, използвано за ХИВ)

Skyclarys може да влоши действието на някои други лекарства, като понижи количеството на тези лекарства в кръвта. Някои от тези лекарства включват:

- мидазолам (използван като успокоително и за лечение на тежка възбуда)
- репаглинид (лекарство за контролиране на диабет тип II)
- розувастатин (лекарство от групата на статините, използвано за намаляване на вредните липиди)
- хормонални контрацептиви (вид противозачатъчни средства, които използват хормони за предотвратяване на бременност, като противозачатъчни таблетки, пластири или пръстени)

Говорете с Вашия лекар, ако приемате някакви лекарства, особено споменатите по-горе, тъй като те може да повлияят на начина, по който действат Skyclarys или други лекарства.

Skyclarys с храна и напитки

Избягвайте да консумирате грейпфрут или сок от грейпфрут, докато приемате Skyclarys.

Бременност

Не трябва да приемате Skyclarys, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако забременеете, докато сте на лечение със Skyclarys.

Контрол на раждаемостта

Употребата на Skyclarys може да намали ефективността на хормоналните противозачатъчни средства. Вие трябва да използвате различен противозачатъчен метод, като нехормонално вътрематочно устройство или бариерни контрацептиви като презервативи. Надежден противозачатъчен метод трябва да се използва по време на лечението със Skyclarys и за 28 дни след спиране на лечението със Skyclarys. Говорете с Вашия лекар за най-подходящия противозачатъчен метод за Вас.

Кърмене

Skyclarys преминава в кърмата. Трябва да обсъдите с Вашия лекар рисковете и ползите от приема на Skyclarys по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да се чувстват уморени след приема на това лекарство. Ако се почувствате уморени, след като сте приели Skyclarys, избягвайте да шофирате и да работите с машини.

Skyclarys съдържа пренебрежимо количество натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Skyclarys

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 150 mg (3 капсули) веднъж дневно.

Прием на Skyclarys

- Приемайте капсулите на празен стомах най-малко един час преди или два часа след хранене.

- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време през деня.
- Поглъщайте капсулите цели с чаша вода.
- Ако не можете да поглъщате капсулите цели, отворете ги и поръсете цялото съдържание върху 2 супени лъжици ябълково пюре. Трябва да изконсумирате цялата смес ябълково пюре/лекарство веднага след като я приготвите. Не съхранявайте сместа ябълково пюре/лекарство за употреба по-късно.

Ако имате проблеми с черния дроб, Вашият лекар може да реши да промени дозата или да не започва лечение със Skyclarys.

Някои лекарства може да причинят нежелани реакции, когато се приемат едновременно със Skyclarys. Ако Вашият лекар предпише едно от тези лекарства, докато приемате Skyclarys, той може да намали дозата Skyclarys, за да се предотвратят нежелани реакции, когато двете лекарства се приемат едновременно.

Ако повърнете след приема на обичайната доза, **не** приемайте заместващи капсули. Приемете капсулите както обикновено на следващия ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Skyclarys

Ако сте приели повече Skyclarys, отколкото е предписал Вашият лекар, говорете веднага с лекар. Вземете със себе си тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Skyclarys

Ако пропуснете доза Skyclarys, приемете следващата доза както обикновено на следващия ден. **Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Skyclarys

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции на Skyclarys може да бъдат или може да станат сериозни

Говорете с Вашия лекар веднага, ако получите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- проблеми с храносмилането. Може да имате симптоми като:
 - гадене
 - диария
 - повръщане
 - болка в корема
 - намаляване на теглото

Ако имате някои от тези нежелани реакции, говорете с Вашия лекар.

На базата на кръвните Ви изследвания Вашият лекар може да Ви каже, че имате:

- високи чернодробни ензими в кръвта (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- повишен BNP (маркер за сърдечни проблеми) (чести, може да засегнат до 1 на 10 души)
- промени в холестерола и триглицеридите в кръвта (чести, може да засегнат до 1 на 10 души)

Вашият лекар ще реши какво да бъде лечението и дали Skyclarys трябва да бъде продължен.

Други възможни нежелани реакции със Skyclarys

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- умора
- възпалено гърло
- болка в гърба
- мускулни спазми
- грип
- намален апетит
- свръхчувствителност (алергична или подобна на алергия реакция, която може да включва сърбящ обрив и кожен обрив)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на пикочния тракт (инфекция на пикочните пътища)
- менструални болки при жените (менструални спазми)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Skyclarys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Ако капсулата е отворена и смесена с ябълково пюре, трябва да приемете цялата смес ябълково пюре/лекарство веднага след приготвянето ѝ. Вижте точка 3 „Как да приемате Skyclarys“.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Skyclarys

- Активно вещество: омавелоксолон.
- Всяка капсула съдържа 50 mg омавелоксолон.
- Други съставки:
Капсулно съдържимо: прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид
Състав на капсулата: хипромелоза, титанов диоксид (E171), брилянтно синьо FCF (E133), жълт железен оксид (E172)
Печатно мастило: шеллак(E904), титанов диоксид (E171)

Как изглежда Skyclarys и какво съдържа опаковката

Skyclarys 50 mg твърди капсули се състоят от непрозрачно светложелто тяло с отпечатано „RTA 408“ с бяло мастило и синьо капаче с отпечатано „50“ с бяло мастило.

Skyclarys 50 mg е наличен в опаковка, съдържаща 90 твърди капсули, и в опаковка по 3 бутилки, всяко от които съдържа 90 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител(и)

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.