

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raxone 150 mg õhukese polümeerkattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 46 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,23 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tablett.

Oranž, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerkattega 10 mm diameetriga tablett, mille ühele poolele on graveeritud Santhera logo ja teisele poolele „150”.

4. Kliinilised andmed

4.1 Näidustused

Raxone on näidustatud nägemiskahjustuse raviks Leberi päriliku optilise neuropaatiaga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima Leberi päriliku optilise neuropaatiaga (*Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON*) ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 900 mg idebenooni ööpäeva kohta (300 mg kolm korda ööpäevas).

Kontrollitud kliinilistest uuringutest pärinevaid andmeid pikema kui 6-kuuse järjepideva idebenoonravi kohta ei ole.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakate patsientide LHONi ravis ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksa- või neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsiente ei ole uuritud. Maksa- või neerukahjustusega patsientide ravis soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Raxone ohutus ja efektiivsus LHONiga patsientidel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Raxone õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Tablette ei tohi purustada ega närida. Raxonet tuleb manustada koos toiduga, sest toit suurendab idebenooni biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järelevalve

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida kooskõlas kohaliku kliinilise tavaga.

Maksa- või neerukahjustus

Nende patsiendirühmade kohta andmed puuduvad. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Raxone väljakirjutamisel maksa- või neerukahjustusega patsientidele.

Kromatuuria

Idebenooni metaboliidid on värvilised ja võivad põhjustada kromatuuriat, s.o uriini värvumist punakaspruuniks. See toime on kahjutu, ei ole seotud hematuuriaga ega nõua annuse kohandamist ega ravi katkestamist. Tähelepanelikult tuleb jälgida, kas kromatuuria ei varja värvuse muutumise teisi põhjusi (nt neeru- või verevarustushäired).

Laktoos

Raxone sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi Raxonet võtta.

Päikeseloojangukollane

Raxone sisaldab päikeseloojangukollast (E 110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid inimestel ei ole uuritud.

In vitro uuringute andmed on näidanud, et idebenoon ja selle metaboliit QS10 ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides süsteemselt tsütokroom P450 isovorme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Samuti ei täheldatud CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 induktsiooni.

Idebenoon võib inhibeerida P-glükoproteiini (P-gp) ja võib suurened nt dabigatraan-eteksilaadi, digoksiini või aliskireeni plasmakontsentratsioon. Idebenoon ei ole P-gp substraat *in vitro*.

Arvestades *in vitro* andmeid, ei saa välistada, et idebenoon inhibeerib presüsteemselt CYP3A4. Teatud CYP3A4 substraatide (nt midasolaam, triasolaam, atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin, astemisool, bepridiil, tsisapriid, dofetiliid, levatsetüülmetadool, misolastiin, pimosiid, kinidiin, sertindool,

terfenadiin, dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergometriin, eletriptaan, nisoldipiin ja ranolasiin) plasmakontsentratsiooni võimalik suurenemine ei ole teada. Soovitatakse olla ettevaatlik ja võimaluse korral vältida kombineerimist nende ravimpreparaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Idebenooni ohutus rasedatele ei ole tõestatud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet. Idebenooni tohib manustada rasedatele või fertiilses eas naistele ainult siis, kui ravitoime kasulikkust peetakse suuremaks kui võimalikku riski.

Imetamine

Uuringud rottidega on näidanud, et idebenoon eritub emapiima. Seetõttu tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed idebenooniga kokkupuutest inimeste viljakusele avalduva toime kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Raxonel ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Idebenooni kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed on kerge kuni mõõdukas kõhulahtisus (tavaliselt ei ole selle pärast vaja ravi katkestada), nasofarüingiit, köha ja seljavalu.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on esitatud tabel LHONiga patsientide osalusel läbi viidud kliiniliste uuringute käigus avastatud või turustamisjärgselt muude näidustuste kohta teatatud järgmiste kõrvaltoimete kohta. Esinemissagedused on rühmitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Eelistatav termin | Sagedus |
|--|---|--------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Nasofarüingiit | Väga sage |
| | Bronhiit | Ei ole teada |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Agranulotsütoos, aneemia, leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia | Ei ole teada |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine | Ei ole teada |
| Närvisüsteemi häired | Krambid, deliirium, hallutsinatsioonid, ärevus, düskineesia, hüperkineesia, poriomaania, peapööritus, peavalu, rahutus, uimasus | Ei ole teada |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha | Väga sage |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus | Sage |
| | Iiveldus, oksendamine, anoreksia, düspepsia | Ei ole teada |

| | | |
|---|---|--------------|
| Hepatobiliaarsed häired | Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine, alkaalfosfataasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine veres, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, hepatiit | Ei ole teada |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve, sügelus | Ei ole teada |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused | Seljavalu | Sage |
| | Valu jäsemetes | Ei ole teada |
| Neerude ja kuseteede häired | Asoteemia, kromatuuria | Ei ole teada |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Halb enesetunne | Ei ole teada |

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringust RHODOS ei ole saadud teateid üleannustamise kohta. Lõigus 4.8 esitatud ohutusprofiiliga kooskõlas olevates kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid koguses kuni 2250 mg ööpäevas.

Idebenooni spetsiifiline antidoot puudub. Vajaduse korral tuleb anda toetavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC -kood: **ei ole veel omistatud**

Lühikese ahelaga bensokinoon idebenoon on antioksidant, mis on eeldatavasti võimeline kandma elektrone otse mitokondriaalse elektrontransportahela III kompleksi, jättes vahele I kompleksi ja taastades katsetingimustes I kompleksi puudulikkuse korral raku energia (ATP) tootmise. Sarnaselt võib LHONi korral idebenoon kanda elektrone otse elektrontransportahela III kompleksi, jättes vahele I kompleksi, mida mõjutavad kõik kolm LHONi põhjustavat primaarset mtDNA mutatsiooni, ning taastades raku ATP tootmise.

Selle biokeemilise toimemehhanismi kohaselt võib idebenoon reaktiveerida LHONiga patsientide võrkkesta elujõulised, kuid mitteaktiivsed ganglionrakud (RGCd). Olenevalt sümptomite ilmnemise ajast ja juba mõjutatud RGCde osakaalust võib idebenoon aidata taastada halvenenud nägemisega patsientidel nägemist.

Idebenooni kliinilist ohutust ja efektiivsust LHONi ravis on hinnatud ühes topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus (RHODOS).

Uuringus RHODOS osales kokku 85 LHONiga patsienti vanuses 14–66 eluaastat, kellel oli üks kolmest primaarsest mtDNA mutatsioonist (G11778A, G3460A või T14484C) ja kelle haigus oli kestnud kuni 5 aastat. Patsiendid said 24 nädala (6 kuu) kestel ööpäevas kas 900 mg Raxonet või platseebot. Raxonet manustati annuses 300 mg kolm korda ööpäevas koos toiduga.

Esmane tulemusnäitaja „parim taastatud nägemisteravus (VA)” määratleti ETDRSi tabelleid kasutades silma VA paranemise kõige positiivsema tulemusena uuringu algusest kuni 24. nädalani. Peamine teisene tulemusnäitaja „parima VA muutus” oli erinevus vasaku või parema silma 24. nädala parima VA ja uuringu alguse parima VA vahel (tabel 1).

Tabel 1. RHODOS: parim taastatud VA ja parima VA muutus uuringu algusest kuni 24. nädalani

| Tulemusnäitaja (ITT) | Raxone (N = 53) | Platseebo (N = 29) |
|--|--|-----------------------|
| Esmane tulemusnäitaja: parim taastunud VA (keskmine ± SE; 95% CI) | logMAR -0,135 ± 0,041 | logMAR -0,071 ± 0,053 |
| | logMAR -0,064; kolm tähte (-0,184; 0,055) p = 0,291 | |
| Peamine teisene tulemusnäitaja: parima VA muutus (keskmine ± SE; 95% CI) | logMAR -0,035 ± 0,046 | logMAR 0,085 ± 0,060 |
| | logMAR -0,120; kuus tähte (-0,255; 0,014) p = 0,078 | |

Korduvmõõtmiste segamudeli analüüs

Ühe platseeborühma patsiendi nägemine paranes uuringu alguses jätkuvalt. Selle patsiendi väljajätmisel olid tulemused sarnased ITT rühma tulemustega; nagu eeldati, oli idebenooni- ja platseeborühma erinevus veidi suurem.

Uuringus RHODOS määratleti eelnevalt kindlaksmääratud analüüsiga nende patsientide osakaal, kellel oli uuringu alguses VA $\leq 0,5$ logMAR ja see halvenes tasemele $\geq 1,0$ logMAR. Selles väikeses patsientide alarühmas (n=8) ei halvenenud idebenoonirühmas 6 patsiendist ühelgi VA tasemeni $\geq 1,0$ logMAR, samas kui platseeborühmas esines selline halvenemine 2 patsiendil 2st.

RHODOSe järelkontrolli vaatlusuuringus, mille kestus oli üks visiit, näitasid 58 patsiendi VA hindamised, mis saadi keskmiselt 131 nädalat pärast ravi katkestamist, et Raxone toime võib säilida.

Uuringu RHODOS järel viidi läbi ravivastusega patsientide analüüs, milles hinnati nende patsientide osakaalu, kelle vähemalt ühe silma VA taastumine uuringu algusest saadik oli kliiniliselt oluline, määratletuna järgmiselt: i) VA paranemine: ETDRS-tabelil mitte ühegi tähe tuvastamisest kuni vähemalt viie tähe tuvastamiseni; või ii) VA paranemine vähemalt kümne tähe võrra ETDRS-tabelil. Tulemused on esitatud tabelis 2, sh toetavad andmed 62 LHONiga patsiendi kohta, kes manustasid Raxonet laiendatud juurdepääsu programmi (EAP) raames, ning 94 ravimata patsiendi kohta, kes osalesid haigusjuhuuuringus (Case Record Survey, CRS).

Tabel 2. Patsientide osakaal, kelle VA taastumine kuus kuud pärast uuringu algust oli kliiniliselt oluline

| RHODOS (ITT) | RHODOS Raxone (N=53) | RHODOS Platseebo (N=29) |
|---------------------------------|----------------------------|---|
| Ravivastusega patsiendid (N, %) | 16 (30,2%) | 3 (10,3%) |
| EAP ja CRS | EAP – Raxone (N=62) | CRS – ravimata patsiendid (N=94) |
| Ravivastusega patsiendid (N, %) | 19 (30,6%) | 18 (19,1%) |

Ravivastusega patsientide arv EAPs suurenes, kui ravikestus pikenes: 6-kuulise ravi korral moodustas see 30,6% (19 patsienti 62st) ja 12-kuulise ravi korral 36,2% (17 patsienti 47st).

Lapsed

Kliinilistes uuringutes Friedreichi ataksiaga patsientidel manustati idebenooni koguses ≥ 900 mg ööpäevas kuni 42 kuud 32 patsiendile vanuses 8–11 aastat ja 91 patsiendile vanuses 12–17 aastat. Uuringus RHODOS ja LHONi EAPs manustati idebenooni koguses 900 mg ööpäevas kuni 33 kuu jooksul 3 patsiendile vanuses 9–11 aastat ja 27 patsiendile vanuses 12–17 aastat.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Toit suurendab idebenooni biosaadavust ligikaudu 5–7 korda ja seetõttu peab Raxonet alati manustama koos toiduga. Tablette ei tohi purustada ega närida.

Raxone suukaudsel manustamisel imendub idebenoon kiiresti. Kordusannuste manustamisel saavutatakse idebenooni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid keskmiselt ühe tunni jooksul (keskmine 0,67 tunnine vahemik: 0,33–2,00 tundi). I faasi farmakokineetilistes uuringutes täheldati idebenooni plasmakontsentratsioonide proportsionaalset suurenemist annuste 150 mg kuni 1050 mg korral. Ei idebenooni ega selle metaboliitide farmakokineetika ei sõltu ajast.

Jaotumine

Katseandmed on näidanud, et idebenoon ületab hematoentsefaalbarjääri ja jaotub ajukoos suurtes kontsentratsioonides. Pärast suukaudset manustamist on silma vesivedelikus tuvastatavad idebenooni farmakoloogiliselt olulised kontsentratsioonid.

Biotransformatsioon

Metabolism toimub külgahela oksüdatiivse lühendamise, kinoonitsükli vähendamise ning glükuroniidide ja sulfaatidega konjugeerimise kaudu. Idebenoonil on ulatuslik esmase passaaži metabolism, mis tekitab idebenooni konjugaate (glükuroniidid ja sulfaadid (IDE-C)) ja I faasi metaboliite QS10, QS6 ja QS4 ning neile vastavaid II faasi metaboliite (glükuroniidid ja sulfaadid (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Peamised metaboliidid plasmas on IDE-C ja QS4+QS4-C.

Eritumine

Ulatusliku esmase passaaži tõttu olid idebenooni plasmakontsentratsioonid üldjuhul mõõdetavad ainult kuni 6 tundi pärast 750 mg Raxone suukaudset manustamist kas ühekordse suukaudse annusena või pärast kolm korda päevas manustatavaid kordusannuseid (14 päeva). Peamine eritumistee on metabolism ja suurem osa annusest väljutatakse neerude kaudu metaboliitidena. Pärast 750 mg Raxone ühekordset suukaudset annust või kordusannuseid olid uriinis kõige sagedamini esinevad idebenooni metaboliidid QS4+QS4-C, mis moodustasid manustatud koguanusest keskmiselt 49,3–68,3%. QS6+QS6 moodustasid 6,45–9,46%, samas kui QS10+QS10-C ja IDE+IDE-C olid 1% lähedal või alla selle.

Maksa- või neerukahjustus

Nende patsiendirühmade kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Kuigi kliiniliste uuringute kogemused LHONiga laste ravis piirduvad vähemalt 14-aastaste lastega, ei avastatud farmakokineetiliste uuringute (milles osalesid vähemalt 8-aastased Friedreichi ataksiaga lapsipatsiendid) farmakokineetiliste andmete põhjal ühtegi märkimisväärset erinevust idebenooni farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon K25
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid

Kate

Makrogool 3350
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lapsekindla avamist tuvastada võimaldava valge keeratava polüpropüleenist korgiga valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, mis sisaldavad 180 õhukese polümeerkattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Saksamaa
tel +49 (0)7621 1690 200
faks +49 (0)7621 1690 201
e-post office@santhera.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1020/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
SAKSAMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 12 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| Kirjeldus | Kuupäev |
|--|--|
| Et uurida täiendavalt Raxone kasulikkust LHONiga patsientide ravis, peab müügiloa hoidja läbi viima välise kontrollitud avatud sekkumisuuringu haiguse loomuliku kulu kohta, et hinnata Raxone efektiivsust ja ohutust LHONiga patsientide ravis, sh pikaajalises ravis, ja esitama selle tulemused. | Vahearauanded tuleb esitada iga-aastaste kordushindamiste ajal. Lõpparuande tähtaeg: 31. august 2020 |

| Kirjeldus | Kuupäev |
|---|---|
| Et uurida täiendavalt Raxone kasulikkust LHONiga patsientide ravis, peab müügiloa hoidja jätkama ja laiendama LHONiga patsientide nägemisteravuse andmeid käsitlevate kronoloogiliste juhtumite uuringut, mis toimiks avatud uuringu väliskontrollina. | Vahearanded tuleb esitada iga-aastaste kordushindamiste ajal. Lõpparuande tähtaeg: 31. august 2020 |
| Loa saamisele järgnevad mittesekkuvad ohutusuuringud (PASS). Et uurida täiendavalt Raxone ohutust LHONiga patsientide ravis, peab müügiloa hoidja hankima andmed kliinilises praktikas LHONi raviks Raxonet saavate patsientide ravimiga kokkupuute registri kokkulepitud protokollil alusel. Registrit tuleb kasutada ka pikaajalist efektiivsust käsitlevate andmete hankimiseks. | Iga-aastaste kordushindamiste ajal esitatavad aruanded |
| Müügiloa hoidja peab viima laiendatud juurdepääsu programmi kuuluvate patsientide kohta läbi järeluuringu ja esitama lõpptulemused. | Vahearanded tuleb esitada iga-aastaste kordushindamiste ajal. Lõpparuande tähtaeg: 31. august 2019 |

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI/ HDPE-PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raxone 150 mg õhukese polümeerkattega tabletid
idebenoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast (E110). Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 õhukese polümeerkattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Straße 8
D-79539 Lörrach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1020/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Raxone 150 mg

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Raxone 150 mg õhukese polümeerkattega tabletid idebenoon

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Raxone ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Raxone võtmist
3. Kuidas Raxonet võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Raxonet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Raxone ja milleks seda kasutatakse

Raxone sisaldab idebenooni.

Idebenoon on aine, mida kasutatakse nägemiskahjustuse raviks täiskasvanutel ja noorukitel, kellel on silmahaigus Leberi pärilik optiline neuropaatia (LHON).

- See silmahaigus on pärilik.
- Seda põhjustab probleem teie geenides (geneetiline mutatsioon), mis kahjustab silma nägemisnärvide rakkude võimet toota normaalseks toimimiseks energiat, mistõttu need rakud muutuvad mitteaktiivseks.
- LHON võib põhjustada nägemise nõrgenemist nägemisnärvide rakkude mitteaktiivsuse tõttu.

Ravi Raxonega võib taastada rakkude energiatootmisvõime, nii et mitteaktiivsed nägemisnärvide rakud hakkavad taas toimima. See võib teatud määral parandada nõrgenenud nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Raxone võtmist

Ärge võtke Raxonet:

- kui olete idebenooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Raxone võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme vere, maksa või neerudega.

Uriini värvuse muutus

Raxone võib muuta teie uriini punakaspruuniks. Selline värvuse muutus on kahjutu, selle pärast ei ole vaja ravi muuta. Värvuse muutus võib aga viidata sellele, et teil on probleeme neerude või põiega.

- Teatage oma arstile, kui teie uriini värvus muutub.

- Ta võib võtta uriiniproovi, et kontrollida, kas värvuse muutus ei viita muudele probleemidele.

Testid

Teie arst kontrollib teie nägemist, enne kui hakkate seda ravimit manustama ja seejärel korrapärastel visiitidel ravimi võtmise ajal.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lapsed, sest Raxone ohutus ja ravitoime alla 12-aastaste patsientide puhul ei ole teada.

Muud ravimid ja Raxone

Mõnel ravimil võib olla Raxonega koostoimeid. Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eelkõige mõnda järgmistest:

- unetuse ravimid (midasolaam, triasolaam);
- kolesteroolisisalduse vähendamise või kardiovaskulaarse haiguse ennetamise ravimid (atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin);
- antihistamiinid allergia raviks (astemisool, misolastiin, terfenadiin);
- kõrge vererõhu ja rinnavalgu ravimid (bepridiil, nisoldipiin, ranolasiin);
- kõrvetiste ravimid (tsisapriid);
- kodade virvenduse ravimid (dofetiliid);
- opioidisõltuvuse reguleerimise ravimid (levatsetüülmetadool);
- Tourette'i sündroomiga seotud motoorsete ja vokaalsete tikkide ravimid (pimosiid);
- südame rütmihäirete ravimid (kinidiin);
- antipsühhootikumid (sertindool);
- migreeniravimid (dihüdroergotamiin, ergotamiin, eletriptaan);
- sünnitusjärgsed liigse verejooksu vähendamise ravimid (ergometriin, metüülgometriin).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- Teie arst kirjutab teile Raxonet välja ainult siis, kui ravi kasulikkus on suurem kui lootele tekkivad riskid.
- Raxone võib erituda emapiima. Kui te toidate rinnaga, peab teie arst teiega aru selle üle, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravimi võtmine. Selles võetakse arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravimist saadavat kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Raxone ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Raxone sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast (E 110)

- Raxone sisaldab laktoosi (suhkruliik). Kui arst on teile öelnud, et teil on laktoositalumatus või te ei talu ega suuda seedida teatud muid suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.
- Raxone sisaldab päikeseloojangukollast (E 110), mis on värvaine. See võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Raxonet võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on 2 tabletti kolm korda ööpäevas, kokku 6 tabletti ööpäevas.

Ravimi võtmine

- Võtke tablette koos toiduga, see aitab imenduda suuremal ravimikogusel maost verre.

- Neelake tabletid tervelt koos klaasitäie veega.
- Ärge purustage ega närige tablette.
- Võtke tablette iga päev samal ajal, näiteks hommiku-, lõuna- või õhtusöögi ajal.

Kui te võtate Raxonet rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Raxonet rohkem kui ette nähtud, pidage viivitamata nõu oma arstiga.

Kui te unustate Raxonet võtta

Kui te unustate annuse võtta, jätke see vahele. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Raxone võtmise

Enne Raxone kasutamise lõpetamist pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasneda järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- nasofarüingiit (nohu)
- köha

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus (kerge kuni mõõdukas, tavaliselt ei ole selle pärast vaja ravi katkestada)
- seljavalu

Teadmata esinemissagedus (esinemissagedust ei saa hinnata kättesaadavate andmete alusel):

- bronhiit
- muutused vereproovide tulemustes: (vere valge- või punaliblede või trombotsüütide väike arv)
- vere kolesterooli- või rasvasisalduse suurenemine – seda näitavad proovid
- krambid, segadustunne, ebareaalsete asjade nägemine või kuulmine (hallutsinatsioonid), ärevustunne, kontrollimatud liigutused, kalduvus ära eksida, peapööritus, peavalu, rahutus, energiapuudus
- iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu
- teatud maksaensüümide suur sisaldus organismis, mis tähendab, et teil on probleeme maksaga – seda näitavad proovid, suur bilirubiinisaldus – võib muuta teie naha ja silmavalged kollaseks, hepatiit
- lööve, sügelus
- valu jäsemetes
- suur vere lämmastiksisaldus – seda näitavad proovid, uriini värvuse muutus
- üldine halb enesetunne

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Raxonet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Raxone sisaldab

- Toimeaine on idebenoon. Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.
- Teised koostisosad on:
tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon K25, magneesiumstearaat ja kolloidne ränidioksiid;
tableti polümeerkate: makrogool, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid, päikeseloojangukollane (E110).

Kuidas Raxone välja näeb ja pakendi sisu

- Raxone õhukese polümeerkattega tabletid on oranžid, ümmargused, kumerad ja 10 mm diameetriga tabletid, mille ühele poolele on graveeritud Santhera logo ja teisele poolele „150”.
- Raxonet turustatakse valgetes plastpudelites. Pudelis on 180 tabletti.

Müügiloa hoidja ja tootja

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Saksamaa
tel +49 (0)7621 1690 200
faks +49 (0)7621 1690 201
e-post: office@santhera.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL
TINGIMUSTEL ANDMISE KOHTA**

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski ja kasulikkuse suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.