

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Raxone 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg idebenon filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok: Minden filmtabletta 46 mg laktózt (monohidrát formájában) és 0,23 mg „sunset yellow” színezőanyagot (E110) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború, 10 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán a Santhera logóval, másik oldalán „150” bevéséssel.

4. Klinikai jellemzők

4.1 Terápiás javallatok

A Raxone a látásromlás kezelésére szolgál Leber-féle örökletes opticus neuropathiában (LHON) szenvedő serdülő és felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az LHON kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag napi 900 mg idebenon (naponta háromszor 300 mg).

A 6 hónapot meghaladó, idebenonnal végzett folyamatos kezelésre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollos klinikai vizsgálatokból származó adatok.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Az LHON kezelése esetén idős betegeknél nincs szükség specifikus dózismódosításra.

Máj- vagy vesekárosodás

A máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták. Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése során elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Raxone biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb, LHON-ben szenvedő betegek esetében még nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Raxone filmtablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad eltörni vagy szétrágni. A Raxone-t étkezés közben kell bevenni, mert az étel növeli az idebenon biohasznosulását.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ellenőrzés

A betegeket rendszeresen monitorozni kell a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Máj- vagy vesekárosodás

Ezekben a betegcsoportokban nincsenek rendelkezésre álló adatok. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni a Raxone májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek történő felírásakor.

Chromaturia

Az idebenon metabolitjai színesek, és chromaturiát, azaz a vizelet vöröses-barna elszíneződését okozhatják. Ez a hatás ártalmatlan, nem jár haematuriával, és nem tesz szükségessé dózismódosítást vagy a kezelés megszakítását. Körültekintően kell eljárni annak biztosítására, hogy a chromaturia ne fedje el a szín más okokból (pl. vese- vagy vérképzőszervi betegségek) bekövetkező módosulásait.

Laktóz

A Raxone laktózt tartalmaz. A ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek a Raxone-t nem szedhetik.

„Sunset yellow”

A Raxone „sunset yellow” színezőanyagot (E110) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Embereknél interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az *in vitro* vizsgálatokból származó adatok igazolták, hogy az idebenon és metabolitja, a QS10 nem gyakorol szisztémás gátlást a P450 izoenzimjeire, a CYP1A2-re, a 2B6-ra, a 2C8-ra, a 2C9-re, a 2C19-re, a 2D6-ra és a 3A4-re az idebenon, illetve a QS10 klinikailag releváns koncentrációi esetén. Ezenkívül nem figyelték meg a CYP1A2, a CYP2B6, illetve a CYP3A4 indukcióját.

Az idebenon gátolhatja a P-glikoproteint (p-gp) a dabigatrán etexilát, digoxin vagy aliszkiren lehetséges expozíciójának növekedése által. Az idebenon nem szubsztrátja *in vitro* a p-gp-nek.

A gátlásra vonatkozó *in vitro* adatokat figyelembe véve a CYP3A4 idebenon általi preszisztémás gátlása nem zárható ki. Bizonyos CYP3A4 szubsztrátok (pl. midazolám, triazolám, atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, asztemizol, bepridil, ciszaprid, dofetilid, levacetilmetadol, mizolasztin, pimozid, kinidin, szertindol, terfenadin, dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergometrin, eletriptan, nizoldipin és ranolazin) lehetséges expozíciónövekedése nem ismert. Ajánlott az elővigyázatosság, és – amennyiben lehetséges – kerülni kell az ezekkel a gyógyszerekkel való kombinált alkalmazást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az idebenon biztonságosságát terhes nők esetében nem igazolták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Az idebenont csak akkor lehet alkalmazni terhes nőknél vagy olyan fogamzóképes korú nőknél, akiknél fennáll a teherbeesés lehetősége, ha úgy vélik, hogy a terápiás hatás előnye felülmúl minden potenciális kockázatot.

Szoptatás

A patkányokon végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy az idebenon kiválasztódik az anyatejbe. Ezért el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Az idebenon-expozíció hatásáról nem áll rendelkezésre információ a humán termékenység tekintetében.

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

A Raxone nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az idebenon leggyakrabban jelentett mellékhatásai az enyhe vagy közepesen súlyos hasmenés (általában nem teszi szükségessé a kezelés abbahagyását), a nasopharyngitis, a köhögés és a hátfájás.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az LHON betegeknél a klinikai vizsgálatok során azonosított vagy a forgalomba hozatalt követően más javallatokban jelentett következő mellékhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. A gyakorisági csoportok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Bronchitis	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Agranulocytosis, anaemia, leukocytopenia, thrombocytopenia, neutropenia	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Emelkedett koleszterinszint, emelkedett trigliceridszint a vérben	Nem ismert

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Görcsroham, delirium, hallucinációk, agitáció, dyskinesis, hyperkinesis, poriomania, szédülés, fejfájás, nyugtalanság, kábultság	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Gyakori
	Hányinger, hányás, anorexia, emésztési zavar	Nem ismert
Máj és epebetegségek, illetve tünetek	Az alanin-aminotranszferáz emelkedett szintje, az aszpartát-aminotranszferáz emelkedett szintje, emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben, emelkedett laktát-dehidrogenázszint a vérben, a gamma-glutamiltranszferáz emelkedett szintje, a vér emelkedett bilirubinszintje, hepatitis	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés, viszketés	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Azotaemia, chromaturia	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Rossz közérzet	Nem ismert

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

A RHODOS vizsgálatban nem számoltak be túladozásról. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 2250 mg-os adagokat alkalmaztak, amelyek biztonságossági profilja megegyezett a 4.8 pontban jelentettel.

Az idebenonnak nincs specifikus antidotuma. Szükség esetén szupportív tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: még nincs meghatározva

Az idebenon, egy rövid láncú benzokinon, olyan antioxidáns, amely feltételezhetően képes a közvetlenül a mitokondriális elektrontranszport lánc III. komplexére történő elektronátadásra, ezáltal megkerülve az I. komplexet, és helyreállítva a sejtenergia (ATP) előállítását az I. komplex hiányának kísérleti körülményei között. Hasonlóképpen LHON esetén az idebenon az elektronokat közvetlenül az elektrontranszport lánc III. komplexére adja át, így megkerüli az I. komplexet, – ezt mindhárom, az LHON-t okozó elsődleges mtDNS mutáció befolyásolja – és helyreállítja a sejt ATP-termelését.

Ennek a biokémiai hatásmódnak megfelelően az LHON-ben szenvedő betegeknél az idebenon újra aktiválhatja a retina életképes, de inaktív ganglionsejtjeit (az RGC-eket). A tünet jelentkezése óta eltelt időtől és a már érintett RGC-k arányától függően az idebenon elősegítheti a látás helyreállítását azoknál a betegeknél, akik látásvesztést tapasztalnak.

Az idebenon klinikai biztonságosságát és hatásosságát LHON esetében egy kettősvak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat (RHODOS) során értékelték.

A RHODOS vizsgálatba összesen 85, LHON-ben szenvedő, 14-66 éves beteget vontak be, akik a három elsődleges mtDNS mutáció valamelyikével (G11778A, G3460A vagy T14484C) rendelkeztek, és akiknél a betegség időtartama legfeljebb 5 év volt. A betegek egy 24 hetes (6 hónapos) időszakban vagy napi 900 mg Raxone-t vagy placebót kaptak. A Raxone-t három 300 mg-os napi adagban alkalmazták, étkezés közben.

„A látásélesség (VA) legjobb helyreállása” elsődleges végpontot a kiindulási értékhez viszonyított, a 24. héten az ETDRS diagramok segítségével legnagyobb mértékű látásélesség-javulást mutató szemén kapott eredményként definiálták. A fő másodlagos végpontot, „a legjobb látásélesség-változást” a legjobb látásélességnek a kiindulási értékhez viszonyított különbségeként mérték a bal vagy jobb szemben, a 24. héten (1. táblázat).

1. táblázat: RHODOS: A látásélesség legjobb helyreállása és a legjobb látásélesség-változás a kiinduláshoz képest a 24. héten

Végpont (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Elsődleges végpont: A látásélesség legjobb helyreállása (átlag ± SE; 95% CI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 betű (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Fő másodlagos végpont: A legjobb látásélesség-változás (átlag ± SE; 95% CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 betű (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Az ismételt mérések vegyes modellje szerinti elemzés

A placebócsoportban egy beteg a látásnak a kiindulási értékhez viszonyított, folyamatban lévő spontán helyreállásával jellemezhető. Ennek a betegnek a kizárása hasonló eredményeket nyújtott, mint az ITT populációban; amint várható volt, a különbség az idebenon és a placebo ág között kissé nagyobb volt.

A RHODOS vizsgálat során egy előre meghatározott elemzés meghatározta azoknak az egyik szemükön $\leq 0,5$ logMAR kiindulási látásélesség-értékkel rendelkező betegeknél az arányát, akiknél a látásélesség $\geq 1,0$ logMAR értékkel romlott. A betegeknél ebben a kis alcsoportjában (n = 8) az idebenon csoportban 6 beteg közül egy sem mutatott $\geq 1,0$ logMAR értékű romlást, míg a placebócsoportban 2 beteg közül 2-nél jelentkezett ilyen mértékű romlás.

Egy egyvizites, megfigyeléses, követéses RHODOS vizsgálat során a látásélesség átlagosan 131 héttel a kezelés abbahagyása után, 58 betegnél történő értékelése azt mutatja, hogy a Raxone hatása fenntartható.

A RHODOS vizsgálat során elvégezték a kezelésre válaszolók post-hoc elemzését, amely értékelte azoknak a betegeknél az arányát, akik legalább az egyik szemén a kiindulási értékhez viszonyítva a látásélesség klinikailag releváns helyreállítását mutatták, amelyet a következők valamelyikeként definiáltak: (i) a látásélesség javulása az ETDRS-diagramon egyetlen betűt elolvasni sem képestől a legalább 5 betűt elolvasni képesig; vagy (ii) a látásélesség legalább 10 betűnyi javulása az ETDRS-diagramon. Az eredmények a 2. táblázatban találhatók, beleértve a 62, LHON-ben szenvedő, Raxone-t alkalmazó betegről származó alátámasztó adatokat egy kiterjesztett gyógyszer-hozzáférési programban (Expanded Access Programme – EAP), valamint a 94 kezeletlen betegről származó adatokat egy betegdokumentáció áttanulmányozásban (Case Record Survey – CRS).

2. táblázat: A látásélesség klinikailag releváns helyreállítását mutató betegek aránya a kiinduláshoz képest, 6 hónap után

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS Placebo (N = 29)
Válaszadók (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3%)
EAP és CRS	EAP-Raxone (N = 62)	CRS-kezeletlen (N = 94)
Válaszadók (N, %)	19 (30,6%)	18 (19,1%)

Az EAP-ben a válaszadók száma a hosszabb kezelési időtartammal megnőtt: 62 beteg közül 19-ről (30,6%) a 6. hónapban 47 beteg közül 17-re (36,2%) a 12. hónapban.

Gyermekek

Friedreich-ataxiában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatok során 32, 8–11 éves és 91, 12–17 éves beteg kapott idebenont napi ≥ 900 mg adagban, legfeljebb 42 hónapig.

LHON-ben szenvedő betegeknél a RHODOS vizsgálat és az EAP során 3, 9–11 éves és 27, 12–17 éves beteg kapott idebenont napi 900 mg adagban, legfeljebb 33 hónapig.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az étel az idebenon biohasznosulását körülbelül 5-7-szeresére növeli, ezért a Raxone-t mindig étellel együtt kell bevenni. A tablettát nem szabad eltörni vagy szétrágni.

A Raxone szájon át történő alkalmazását követően az idebenon gyorsan felszívódik. Ismételt adagolásakor az idebenon a maximális plazmakoncentrációját átlagosan 1 órán belül éri el (a medián 0,67 órás tartomány: 0,33-2,00 óra). Fázis I farmakokinetikai vizsgálatokban az idebenon plazmakoncentrációinak arányos növekedését figyelték meg a 150 mg és 1050 mg közötti adagok tartományában. Sem az idebenon, sem metabolitjai nem mutattak időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat.

Eloszlás

Kísérletekből származó adatok azt mutatják, hogy az idebenon átjut a vér-agy gáton és jelentős koncentrációkban eloszlik az agyszövetben. Szájon át történő bevitelét követően az idebenon farmakológiai releváns koncentrációi mutathatók ki a szem csarnokvizéből.

Biotranszformáció

A metabolizmus az oldallánc oxidatív rövidülése, valamint a kinongyűrű redukciója és a glükuronidokkal és szulfátokkal való konjugáció útján történik. Az idebenon magas first pass metabolizmust mutat, amely az idebenon konjugátumait (glükuronidokat és szulfátokat (IDE-C)), fázis I metabolitokat (QS10, QS6 és QS4), valamint ezek megfelelő fázis II metabolitjait (glükuronidokat és szulfátokat (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)) eredményezi. A plazmában a fő metabolitok az IDE-C és a QS4+QS4-C.

Elimináció

A magas first pass hatás miatt az idebenon plazmakoncentrációi általában csak legfeljebb 6 órával a 750 mg Raxone – egyetlen *per os* adagként, vagy napi háromszori ismételt (14 nap) adagolással – szájon át történő bevitelét követően voltak mérhetőek. Az elimináció fő útja a metabolizmus, és az adag nagyjából a veséken keresztül választódik ki metabolitok formájában. 750 mg Raxone egyszeri vagy ismételt orális adását követően a QS4+QS4-C voltak az idebenonból származó legjelentősebb metabolitok a vizeletben, amelyek átlagosan a teljes beadott adag 49,3–68,3%-át tették ki. A QS6+QS6-C 6,45–9,46%-ot tett ki, míg a QS10+QS10-C és az IDE+IDE-C közel volt az 1%-hoz, vagy az alatt volt.

Máj- vagy vesekárosodás

Ezekben a betegcsoportokban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekek

Míg a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok tapasztalatai az LHON esetében a 14 éves vagy annál idősebb betegekre korlátozódnak, a populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatok, köztük a legalább 8 éves gyermekgyógyászati Friedreich ataxiás betegek adatai, nem mutattak jelentős különbséget az idebenon farmakokinetikájában.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletták magja

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon K25
Magnézium-sztearát
Kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Makrogol 3350
Poli(vinil-alkohol)
Talkum
Titán-dioxid
„Sunset yellow” FCF (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nagy sűrűségű, 180 filmtablettát tartalmazó polietilén tartályok fehér, polipropilén gyermekbiztonsági garanciazáras, lecsavarható kupakkal.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Németország
Tel.: +49 (0) 7621 1690 200
Fax: +49 (0) 7621 1690 201
E-mail: office@santhera.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1020/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lorrach
NÉMETORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 12 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny-kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A Raxone előnyeinek további vizsgálata érdekében az LHON-ben szenvedő betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy természetes lefolyású, külső kontrollos, nyílt, intervenciós vizsgálatot a Raxone hatásosságának és biztonságosságának értékelésére az LHON-ben szenvedő betegek kezelése során, ideértve a hosszú távú kezelést is, és be kell nyújtania ennek eredményeit.</p>	<p>Az időközi jelentéseket az évenkénti újraértékelésekkel egyidőben kell benyújtani.</p> <p>A végső jelentés esedékességének dátuma: 2020. augusztus 31.</p>
<p>A Raxone előnyeinek további vizsgálata érdekében az LHON-ben szenvedő betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának fenn kell tartania és ki kell bővítenie az LHON-ben szenvedő betegek látásélességi adatainak történelmi esetrögzítési felmérését, hogy az a nyílt vizsgálat külső kontrolljaként szolgáljon.</p>	<p>Az időközi jelentéseket az évenkénti újraértékelésekkel egyidőben kell benyújtani.</p> <p>A végső jelentés esedékességének dátuma: 2020. augusztus 31.</p>
<p>Beavatkozással nem járó, forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálat (PASS): A Raxone biztonságosságának további vizsgálata érdekében az LHON-ben szenvedő betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy, a gyógyszer-expozíciós regiszterből származó jóváhagyott protokoll alapján adatokat kell gyűjtenie azokról a betegekről, akiknek felírták a Raxone-t az LHON kezelésére a klinikai gyakorlatban. A regisztert a hosszú távú hatásosságra vonatkozó adatok gyűjtésére is használni kell.</p>	<p>A jelentéseket az évenkénti újraértékelésekkel egyidőben kell benyújtani.</p>
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a meglévő kiterjesztett gyógyszer-hozzáférési programban nyomon kell követnie a betegeket, és be kell nyújtania a végső eredményeket.</p>	<p>Az időközi jelentéseket az évenkénti újraértékelésekkel egyidőben kell benyújtani.</p> <p>A végső jelentés esedékességének dátuma: 2019. augusztus 31.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ/ HDPE TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Raxone 150 mg filmtabletta
idebenon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg idebenon filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és „sunset yellow”-t (E110) tartalmaz. **A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1020/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Raxone 150 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Raxone 150 mg filmtabletta idebenon

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Raxone és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Raxone szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Raxone-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Raxone-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Raxone és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Raxone egy idebenon nevű hatóanyagot tartalmaz.

Az idebenon a látásromlás kezelésére szolgál a Leber-féle örökletes optikus neuropátia (LHON) nevű szembetegségben szenvedő felnőtteknél és serdülőknél.

- Ez a szembetegség örökletes – ez azt jelenti, hogy családon belül terjed.
- Génjeinek a („genetikai mutáció” nevű) problémája okozza, amely befolyásolja a szemben található sejtek képességét a normál működésükhöz szükséges energia előállítására, így azok inaktívvá válnak.
- Az LHON a látásért felelős sejtek inaktivitása miatt vaksághoz vezethet.

A Raxone-nal végzett kezelés helyreállíthatja a sejtek energia-előállítási képességét, és így lehetővé teszi, hogy az inaktív szemsejtek újból működjenek. Ez az elveszett látás némi javulásához vezethet.

2. Tudnivalók a Raxone szedése előtt

Ne szedje a Raxone-t:

- ha allergiás az idebenonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Raxone szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- véréképzőszervi-, máj- vagy vesebetegségben szenved.

A vizelet színének megváltozása

A Raxone vöröses-barnára színezheti a vizeletét. A színnek ez a megváltozása ártalmatlan – nem jelenti azt, hogy változtatni kell a kezelésén. A szín megváltozása azonban azt is jelentheti, hogy Önnek vese- vagy hólyagbetegsége van.

- Tájékoztassa a kezelőorvosát, ha a vizelete színe megváltozik.
- Ő vizeletellenőrzést végezhet Önnél, hogy meggyőződjön arról, hogy a színváltozás mögött nem rejtőzik-e más probléma.

Vizsgálatok

A gyógyszer szedésének elkezdése előtt, majd szedése alatt a rendszeres vizitek során kezelőorvosa ellenőrzi a látását.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekeknél nem alkalmazható. Ez azért van így, mert nem ismert, hogy a Raxone biztonságos-e, és hogy hat-e a 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Raxone

Egyes gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Raxone-nal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen az alábbiak bármelyike esetén:

- inszomnia kezelése (midazolám, triazolám);
- a koleszterinszint csökkentése vagy a szív- és érrendszeri betegség megelőzése (atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin);
- antihisztaminok allergiák kezelésére (asztemizol, mizolasztin, terfenadin);
- magas vérnyomás vagy mellkasi fájdalom kezelése (bepridil, nizoldipin, ranolazin);
- gyomorégés kezelése (ciszaprid);
- pitvarfibrilláció kezelése (dofetilid);
- opioid-függőség kezelése (levacetilmetadol);
- a Tourette-szindrómával járó izom- és beszéd tikkek kezelése (pimozid);
- szívritmuszavarok kezelése (kinidin);
- antipszichotikus gyógyszerek (szertindol);
- migrén kezelése (dihidroergotamin, ergotamin, eletriptan);
- a szülés utáni túlzott vérzés csökkentése (ergometrin, metilergometrin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A kezelőorvosa a Raxone-t kizárólag akkor írja fel Önnek, ha a kezelés előnyei felülmúlják a magzat számára jelentett kockázatokat.
- A Raxone bejuthat az anyatejbe. Ha Ön szoptat, a kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a gyógyszer szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia. Ennek során figyelembe veszi a szoptatás által jelentett előnyt a gyermek számára, valamint a gyógyszer által jelentett előnyt az Ön számára.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Raxone várhatóan nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Raxone laktózt és „sunset yellow”-t (E110) tartalmaz.

- A Raxone laktózt tartalmaz (egy cukorfajta). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt arra, hogy érzékeny a laktózra, vagy hogy bizonyos cukrokra érzékeny, vagy nem tudja megemészteni azokat, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- A Raxone „sunset yellow” nevű (E110-nek nevezett) színezőanyagot tartalmaz. Ez allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Raxone-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

Az ajánlott adag 2 tablettá naponta három alkalommal (összesen 6 tablettá naponta).

A gyógyszer alkalmazása

- A tablettákat étkezés közben vegye be – ez segít abban, hogy a gyomrából több gyógyszer jusson a vérébe.
- A tablettát egészben, egy pohár folyadékkal nyelje le.
- Ne törje össze és ne rágja szét a tablettákat!
- A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában vegye be. Például reggel a reggelinél, a nap közepén az ebédnél és este a vacsoránál.

Ha az előírtnál több Raxone-t vett be

Ha az előírtnál több Raxone-t vett be, azonnal beszéljen a kezelőorvosával.

Ha elfelejtette bevenni a Raxone-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Raxone szedését

A gyógyszer abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ennél a gyógyszernél az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- orr-garat gyulladás (nazofaringitisz)
- köhögés

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés (enyhe vagy közepesen súlyos, amely általában nem teszi szükségessé a kezelés abbahagyását)
- hátfájás

Nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság):

- hörghurut (bronhitisz)
- a vérvizsgálati eredmények eltérései: a fehérvérsejtek alacsony száma vagy a vörösvértestek alacsony száma vagy a vérlemezkék alacsony száma
- a vér megnövekedett (vizsgálatokkal kimutatott) koleszterin- vagy zsírszintje
- görcsrohamok, zavartság, a valóságban nem létező dolgok hallása és látása (hallucinációk), izgatottság, akaratlan mozgások, elkalandozásra való hajlam, szédülés, fejfájás, nyugtalanság, erőtlenség
- hányinger, hányás, étvágytalanság, gyomorfájás

- bizonyos májenzimek magas szintje a szervezetben, ami azt jelzi, hogy Önnek (vizsgálatokkal kimutatott, a bilirubin magas szintje által jelzett) májproblémái vannak – ez a bőrt és a szeme fehérjét sárgává teszi, májgyulladás
- bőrkiütés, viszketés
- végtagfájdalom
- a nitrogén magas vérszintje (a vizelet színének vizsgálatokkal kimutatott megváltozása)
- általános rossz közérzet

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Raxone-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Raxone

- A készítmény hatóanyaga az idebenon. 150 mg idebenon filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K25, magnézium-sztearát és kolloid szilícium.
Tabletta-filmbevonat: makrogol, poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid, „sunset yellow” (E110).

Milyen a Raxone külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Raxone filmtabletták narancssárga, kerek, 10 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalukon a Santhera logóval, másik oldalukon „150” bevéséssel.
- A Raxone fehér műanyag tartályban kerül forgalomba. Tartályonként 180 tablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
 Marie-Curie Strasse 8
 79539 Lörrach
 Németország
 Tel.: +49 (0) 7621 1690 200
 Fax: +49 (0) 7621 1690 201
 E-mail: office@santhera.com

A beteg tájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték.

Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) találhatóak.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.