

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 46 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 0,23 mg saulėlydžio geltonojo (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinė, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta 10 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas „Santhera“ logotipas, o kitoje – užrašas „150“.

4. Klinikinė informacija

4.1 Terapinės indikacijos

Raxone skirtas paveldima Leberio optine neuropatija (PLON) sergančių paauglių ir suaugusių pacientų regėjimo sutrikimui gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis PLON gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 900 mg idebenono per parą (po 300 mg tris kartus per parą).

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų apie ilgesnės kaip 6 mėn. trukmės nepertraukiamą gydymą idebenonu nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Gydant PLON sergančius senyvus pacientus, vaisto dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų arba inkstų veikla

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų arba inkstų veikla sutrikusi, neatlikta. Gydant kepenų ar inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus, patariama būti atsargiems.

Vaikų populiacija

Raxone saugumas ir veiksmingumas PLON sergantiems pacientams iki 12 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Raxone plėvele dengtą tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti. Raxone reikia vartoti su maistu, nes maistas didina idebenono biologinį prieinamumą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stebėjimas

Pacientus reikia nuolat stebėti, vadovaujantis vietos klinikinė praktika.

Sutrikusi kepenų arba inkstų veikla

Duomenų apie vaistinio preparato eliminaciją šiose populiacijose nėra. Todėl išrašant Raxone pacientams, kurių kepenų ar inkstų veikla sutrikusi, reikia imtis atsargumo priemonių.

Chromaturija

Idebenono metabolitai yra spalvoti ir gali sukelti chromaturiją, t. y. šlapimas gali įgauti raudonai rudą spalvą. Šis poveikis nekenksmingas, nesusijęs su hematurija, ir dėl jo nereikia koreguoti vaisto dozės ar nutraukti gydymo. Reikia imtis atsargumo priemonių, siekiant užtikrinti, kad chromaturija neužmaskuotų šlapimo spalvos pokyčių dėl kitų priežasčių (pvz., inkstų ar kraujo sutrikimų).

Laktozė

Raxone sudėtyje yra laktozės. Raxone negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Saulėlydžio geltonasis

Raxone sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E110), kuris gali sukelti alergines reakcijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta.

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad idebenonas ir jo metabolitas QS10 nesukelia sisteminio citochromo P450 izoformų CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 slopinimo esant kliniškai reikšmingai idebenono ar QS10 koncentracijai. Sužadinamojo poveikio CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 taip pat nenustatyta.

Idebenonas gali slopinti P-glikoproteiną (p-gp) ir dėl to gali padidėti, pvz., dabigatrano eteksilato, digoksino ar aliskireno eksozicija. *In vitro* idebenonas nėra p-gp substratas.

Atsižvelgiant į *in vitro* slopinimo duomenis, negalima atmesti idebenono priešsisteminio CYP3A4 slopinimo galimybes. Ar tam tikrų CYP3A4 substratų (pvz., midazolamo, triazolamo, atorvastatino, lovastatino, simvastatino, astemizolo, bepridilio, cisaprido, dofetilido, levacetilmetadolio, mizolastino,

pimozido, chinidino, sertindolo, terfenadino, dihidroergotamino, ergometrino, ergotamino, metilergometrino, eletriptano, nizoldipino ir ranolazino) ekspozicija gali padidėti, nežinoma. Patariama būti atsargiems ir, esant galimybei, vengti derinių su šiais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Idebenono saugumas nėščioms moterims neištirtas. Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta. Nėščioms ar pastoti galinčioms vaisingoms moterims idebenoną galima skirti tik, jei laikomasi nuomonės, kad gydymo poveikio nauda yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Atlikus tyrimus su žiurkėmis, nustatyta, kad idebenonas išsiskiria į motininės patelės pieną. Todėl, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą.

Vaisingumas

Duomenų apie idebenono vartojimo poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Raxone gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į idebenoną, apie kurias pranešama, yra nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas (paprastai dėl to nereikia nutraukti gydymo), nazofaringitas, kosulys ir nugaros skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos atliekant klinikinius tyrimus su PLON sergančiais pacientais arba apie kurias pranešta po rinkodaros teisės suteikimo vartojant idebenoną pagal kitas indikacijas, pateikiamos lentelėje toliau. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Rekomenduojamas terminas	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Labai dažnas
	Bronchitas	Nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Agranulocitozė, anemija, leukocitopenija, trombocitopenija, neutropenija	Nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Priepuoliai, kliesesys, haliucinacijos, ažitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, galvos svaigimas, galvos skausmas, neramumas, stuporas	Nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Pykinimas, vėmimas, anoreksija, dispepsija	Nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs laktato dehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs gama-gliutamil transferazės kiekis, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, hepatitas	Nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas, niežulys	Nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Dažnas
	Galūnių skausmas	Nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Azotemija, chromatūrija	Nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Negalavimas	Nežinomas

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimo atvejus atliekant tyrimą RHODOS negauta. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientai vartojo iki 2250 mg idebenono per parą, ir jie patvirtino, kad šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos atitinka nurodytas 4.8 skyriuje.

Specifinio idebenono priešnuodžio nėra. Prireikus, taikomas palaikomasis simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Idebenonas, trumpagrandis benzokvinonas, yra antioksidantas, kuris eksperimento sąlygomis – esant I komplekso trūkumui – manoma, gali pernešti elektronus tiesiai į mitochondrijų elektronų transporto grandinės III kompleksą, taip apeidamas I kompleksą ir atkurdamas energijos (ATP) gamybą ląstelėse. Sergant PLON idebenonas taip pat gali pernešti elektronus tiesiai į elektronų transporto grandinės III kompleksą, taip apeidamas I kompleksą, kurį pažeidžia visos trys pagrindinės PLON sukeliančios mtDNR mutacijos, ir atkurdamas ATP gamybą ląstelėse.

Pagal šį biocheminio veikimo būdą idebenonas gali reaktyvinti gyvybingas, bet neaktyvias PLON sergančių pacientų tinklainės nervinio mazgo ląsteles (TNML). Idebenonas gali skatinti regėjimą praradusių pacientų regėjimo atsistatymą, tačiau tai priklauso nuo simptomų pasireiškimo pradžios laiko ir nuo jau pažeistų TNML dalies.

Idebenono klinikinis saugumas ir veiksmingumas gydant PLON sergančius pacientus buvo vertinamas atliekant vieną abipusiai koduotą, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą tyrimą (RHODOS).

Į tyrimą RHODOS buvo įtraukti iš viso 85 PLON sergantys pacientai nuo 14 iki 66 metų, kuriems buvo nustatyta bent viena iš trijų pagrindinių mtDNR mutacijų (G11778A, G3460A arba T14484C) ir kurie sirgo šia liga ne daugiau kaip 5 metus. Pacientai 24 savaites (6 mėnesius) vartojo arba 900 mg Raxone per parą, arba placebo. Pacientai Raxone vartojo po 300 mg tris kartus per parą su maistu.

Pirminė vertinamoji baigtis – geriausias regėjimo aštrumo (RA) atsistatymas (angl. *best recovery of visual acuity*) – buvo apibrėžta kaip akies, kurios RA pagal ETDRS regėjimo tikrinimo lenteles nuo gydymo pradžios iki 24 savaitės pagerėjo labiausiai, gydymo rezultatas. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis – geriausio RA pokytis – buvo vertinama pagal kairės arba dešinės akies geriausio RA gydymo pradžioje ir po 24 savaičių skirtumą (1 lentelė).

1 lentelė. RHODOS: Geriausias RA atsistatymas ir geriausio RA pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės

Vertinamoji baigtis (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebas (N = 29)
Pirminė vertinamoji baigtis: Geriausias VA atsistatymas (vidurkis ± standartinė paklaida (SP); 95 % pasikliautinis intervalas (PI))	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 raidės (-0,184; 0,055) p=0,291	
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: Geriausio RA pokytis (vidurkis ± SP; 95 % PI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 raidės (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analizė pagal mišrųjį kartotinių matavimų modelį

Vienam pacientui iš placebo grupės prieš pradėdamas gydymą pasireiškė nuolatinis spontaniškas regėjimo atsistatymas.

Neįtraukus šio paciento į tyrimą, rezultatai buvo panašūs kaip ir numatytoje gydyti (angl. ITT) populiacijoje; kaip ir buvo galima tikėtis, skirtumas tarp idebenono ir placebo atšakų buvo šiek tiek didesnis.

Atlikus iš anksto apibrėžtą tyrimo RHODOS duomenų analizę, nustatyta pacientų, kurių akies RA prieš pradėdamas gydymą buvo $\leq 0,5$ logMAR, dalis, kurių RA sumažėjo iki $\geq 1,0$ logMAR. Šiame mažame pacientų pogrupyje (n=8), nė vienam iš 6 pacientų idebenono grupėje RA nesumažėjo iki $\geq 1,0$ logMAR, o placebo grupėje toks RA sumažėjimas nustatytas dviem iš 2 pacientų.

Atliekant tyrimo RHODOS kontrolinį stebėjimo tyrimą, kuris apėmė vienintelį tyrimo vizitą, praėjus vidutiniškai 131 savaitei nuo gydymo nutraukimo buvo atlikti 58 pacientų RA vertinimai, ir jie parodė, kad Raxone poveikis gali išlikti.

Buvo atlikta RHODOS tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems nustatyta reakcija į gydymą, *post hoc* analizė, kuria siekta įvertinti dalį pacientų, kuriems pasireiškė bent vienos akies klinikiniu požiūriu reikšmingas RA atsistatymas nuo gydymo pradžios, kuris apibrėžiamas kaip: i) RA pagerėjimas nuo negalėjimo perskaityti nė vienos raidės iki galėjimo perskaityti ne mažiau kaip 5 raides ETDRS lentelėje; arba ii) RA pagerėjimas – ne mažiau kaip 10 raidžių ETDRS lentelėje. Rezultatai pateikiami 2 lentelėje kartu su papildomais 62 PLON sergančių pacientų, kurie vartojo Raxone dalyvaudami išplėstinėje programoje (angl. *Expanded Access Programme*, EAP) duomenimis ir 94 negydytų pacientų, kurie buvo įtraukti į registruotą atvejų tyrimą (angl. *Case Record Survey*, CRS), duomenimis.

2 lentelė. Pacientų, kuriems po 6 mėnesių nuo gydymo pradžios nustatytas klinikiniu požiūriu reikšmingas RA atsistatymas, dalis

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS placebo (N=29)
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP ir CRS	RHODOS Raxone (N=62)	CRS negydyti (N=94)
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Vykdamas EAP, ilgėjant gydymo trukmei, pacientų, kuriems pasireiškė reakcija į gydymą, skaičius padidėjo nuo 19 iš 62 pacientų (30,6 %) po 6 mėnesių iki 17 iš 47 (36,2%) po 12 mėnesių.

Vaikų populiacija

Atliekant klinikinius tyrimus su Friedricho ataksija sergančiais pacientais, 32 pacientai nuo 8 iki 11 metų ir 91 pacientas nuo 12 iki 17 metų vartojo idebenoną po ≥ 900 mg per parą iki 42 mėnesių. Atliekant tyrimą RHODOS ir vykdant EAP su PLON sergančiais pacientais, iš viso 3 pacientai nuo 9 iki 11 metų ir 27 pacientai nuo 12 iki 17 metų vartojo idebenoną po ≥ 900 mg per parą iki 33 mėnesių.

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Maistas padidina idebenono biologinį prieinamumą maždaug 5–7 kartus, todėl Raxone visada reikia vartoti su maistu. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti.

Išgėrus Raxone, idebenonas greitai absorbuojamas. Vartojant kartotines dozes, didžiausia idebenono koncentracija plazmoje susidaro vidutiniškai per 1 valandą (mediana: 0,67 val.; intervalas: 0,33–2,00 val.). Atliekant I fazės farmakokinetinius tyrimus, vartojant 150–1050 mg dozes, nustatytas proporcingas idebenono koncentracijos plazmoje padidėjimas. Nei idebenono, nei jo metabolitų farmakokinetika nepriklauso nuo laiko.

Pasiskirstymas

Atliktų bandymų duomenimis, idebenonas pereina kraujo-galvos smegenų barjerą ir didele koncentracija pasiskirsto smegenų audinyje. Išgėrus vaistinio preparato, akies skystyje galima nustatyti farmakologiškai svarbią idebenono koncentraciją.

Biotransformacija

Metabolizmas vyksta dėl oksidacijos reakcijos sutrumpėjus šoninei grandinei ir sumažėjus 1,4 benzchinono žiedui bei vykstant konjugacijai su gliukuronidais ir sulfatais. Idebenonui būdingas aktyvus metabolizmas pirmą kartą patekus į kepenis, dėl kurio susidaro idebenono junginiai (gliukuronidai ir sulfatai (IDE-C) ir I fazės metabolitai QS10, QS6 ir QS4 bei atitinkami II fazės metabolitai (gliukuronidai ir sulfatai (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C). Pagrindiniai metabolitai plazmoje – IDE-C ir QS4+QS4-C.

Eliminacija

Dėl aktyvaus metabolizmo pirmojo patekimo į kepenis metu idebenono koncentraciją plazmoje paprastai buvo galima išmatuoti tik ne daugiau kaip 6 valandas nuo 750 mg Raxone dozės išgėrimo, nepaisant to, ar buvo išgerta viena vaisto dozė, ar buvo vartojamos kartotinės vaistinio preparato dozės (14 parų) po tris kartus per parą. Pagrindinis eliminacijos būdas yra metabolizmas ir didžioji dozės dalis pašalinama per inkstus metabolitų pavidalu. Išgėrus vieną 750 mg Raxone dozę ir vartojant tokias kartotines dozes, QS4+QS4-C buvo gausiausi idebenono metabolitai šlapime, sudarantys vidutiniškai 49,3–68,3% bendros išgertos vaisto dozės. QS6+QS6 sudarė 6,45–9,46 %, QS10+QS10-C ir IDE+IDE-C – beveik 1 % ir mažiau.

Kepenų arba inkstų pažeidimas

Duomenų apie vaisto eliminaciją šiose populiacijose nėra.

Vaikų populiacija

Nors klinikiniai tyrimai su PLON sergančiais vaikais atlikti tik su 14 metų ir vyresniais pacientais, įvertinus populiacinių farmakokinetinių tyrimų, į kuriuos buvo įtraukti 8 metų ir vyresni Friedricho ataksija sergantys vaikai, farmakokinetinius duomenis, reikšmingų idebenono farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmelozės natrio druska

Povidonas K25

Magnio stearatas

Koloidinis silicio dioksidas

Dangalas

Makrogolis 3350

Polivinilo alkoholis

Talkas

Titano dioksidas

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vaikų neatidaromu baltu užsukamu polipropileno dangteliu su plomba uždaromas baltas didelio tankio polietileno buteliukas, kuriame yra 180 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Vokietija
Tel. +49 (0) 7621 1690 200
Faksas +49 (0) 7621 1690 201
El. paštas office@santhera.com

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1020/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS RINKODAROS TEISĖS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje pateikiamame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir Europos vaistų interneto svetainėje vėliau paskelbtuose atnaujintuose sąrašuose.

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 12 mėnesių nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS RINKODAROS TEISĖS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Suteikus rinkodaros teisę išimtinėmis sąlygomis ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant išsamiau ištirti Raxone naudą gydant PLON sergančius pacientus, rinkodaros teisės turėtojas turi atlikti kontroliuojamąjį, atvirąjį, išorinį, natūralios istorijos, intervencinį tyrimą, kad įvertintų Raxone ir, be kita ko, ilgalaikio gydymo šiuo vaistu veiksmingumą ir saugumą PLON sergantiems pacientams bei pateikti jo rezultatus.	Tarpines ataskaitas reikia pateikti atliekant kasmetinius pakartotinius vertinimus. Galutinės ataskaitos pateikimo terminas: 2020 m. rugpjūčio 31 d.
Siekiant išsamiau ištirti Raxone naudą gydant PLON sergančius pacientus, rinkodaros teisės turėtojas turi tęsti ir išplėsti istorinį PLON sergančių pacientų registruotų atvejų regėjimo aštrumo duomenų tyrimą ir taip vykdyti išorinę atvirojo tyrimo kontrolę.	Tarpines ataskaitas reikia pateikti atliekant kasmetinius pakartotinius vertinimus. Galutinės ataskaitos pateikimo terminas: 2020 m. rugpjūčio 31 d.
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PASS): siekiant išsamiau ištirti Raxone saugumą gydant PLON sergančius pacientus, rinkodaros teisės turėtojas, remdamasis sutartu protokolu, turi surinkti duomenis iš pacientų, kuriems buvo išrašytas Raxone nuo PLON klinikinėje praktikoje, vaistų vartojimo registro. Taip pat naudojantis šiuo registru reikia surinkti duomenis apie ilgalaikį veiksmingumą.	Ataskaitas reikia pateikti atliekant kasmetinius pakartotinius vertinimus.
Rinkodaros teisės turėtojas turi stebėti pacientus, dalyvavusius esamoje išplėstinėje programoje EAP, ir pateikti galutinius rezultatus.	Tarpines ataskaitas reikia pateikti atliekant kasmetinius pakartotinius vertinimus. Galutinės ataskaitos pateikimo terminas: 2019 m. rugpjūčio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės
idebenonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir saulėlydžio geltonojo (E110). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1020/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Raxone 150 mg

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės idebenonas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Raxone ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Raxone
3. Kaip vartoti Raxone
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Raxone
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Raxone ir kam jis vartojamas

Raxone sudėtyje yra medžiagos, vadinamos idebenonu.

Idebenonu gydomas suaugusiųjų ir paauglių, sergančių akių liga, vadinama paveldima Leberio optine neuropatija (PLON), regėjimo sutrikimas.

- Šis akių sutrikimas yra paveldimas; tai reiškia, kad juo serga daugelis šeimos narių.
- Jį sukelia genų sutrikimas (vadinamas genų mutacija), kuris paveikia akių ląstelių gebėjimą gaminti energiją, kurios joms reikia normaliai funkcionuoti, todėl ląstelės tampa neaktyvios.
- Dėl ląstelių, kurios atsakingos už regėjimą, aktyvumo stokos PLON sergantys pacientai gali apakti.

Taikant gydymą Raxone, galima atkurti ląstelių gebėjimą gaminti energiją, kad neaktyvios akių ląstelės galėtų vėl funkcionuoti. Taip galima šiek tiek atkurti prarastą regėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Raxone

Raxone vartoti negalima:

- jeigu yra alergija idebenonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Raxone,

- jeigu turite su krauju, kepenimis ar inkstais susijusių sutrikimų.

Pakitusi šlapimo spalva

Vartojant Raxone, paciento šlapimas gali įgauti raudonai rudą spalvą. Šis spalvos pokytis nekenksmingas; tai nereiškia, kad reikia keisti Jums paskirtą gydymą. Tačiau pakitusi spalva gali

reikšti, kad turite inkstų arba šlapimo pūslės sutrikimų.

- Jeigu Jūsų šlapimo spalva pakitusi, pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Gydytojas gali atlikti šlapimo tyrimą, kad įsitikintų, jog spalvos pokytis nesusijęs su kitais negalavimais.

Tyrimai

Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas patikrins Jūsų regėjimą ir vėliau tikrins jį nuolatinių vizitų metu visą gydymo laikotarpį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams, nes nežinoma, ar Raxone yra saugus ir veiksmingas pacientams iki 12 metų.

Kiti vaistai ir Raxone

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su Raxone. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, ypač jei tai yra vienas iš šių vaistų:

- vaistai nuo nemigos (midazolamas, triazolamas);
- vaistai cholesterolio kiekiui mažinti bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms išvengti (atorvastatinas, lovastatinas, simvastatinas);
- antihistamininiai vaistai nuo alergijų (astemizolas, mizolastinas, terfenadinas);
- vaistai nuo padidėjusio kraujospūdžio ir krūtinės skausmo (bepridilis, nisoldipinas, ranolazinas);
- vaistai nuo rėmens (cisapridas);
- vaistai nuo prieširdžių virpėjimo (dofetilidas);
- vaistai priklausomybei nuo opioidų kontroliuoti (levacetilmetadolis);
- vaistai nuo raumenų ir kalbos tikų, susijusių su Tureto (*Tourette*) sindromu (pimozidas);
- vaistai nuo širdies ritmo sutrikimų (chinidinas);
- vaistai nuo psichozės (sertindolas);
- vaistai nuo migrenos (dihidroergotaminas, ergotaminas, eletriptanas);
- vaistai itin gausiam pogimdyminiam kraujavimui stabdymui (ergometrinas, metilergometrinas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

- Jūsų gydytojas išrašys Jums Raxone tik, jeigu gydymo nauda yra didesnė už riziką dar negimusiam vaikui.
- Raxone gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu žindote, Jūsų gydytojas su Jumis aptars, ar nutraukti žindymą ar gydymą šiuo vaistu. Priimant sprendimą, bus atsižvelgta į žindymo naudą vaikui ir vaisto naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Raxone neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Raxone sudėtyje yra laktozės ir saulėlydžio geltonojo (E110).

- Raxone sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate laktozės arba kad Jūsų organizmas netoleruoja arba nevirškina kokių nors rūšių cukraus, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Raxone sudėtyje yra dažiklio, vadinamo saulėlydžio geltonuoju (dar vadinamo E110). Jis gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Raxone

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra 2 tabletės tris kartus per parą, t. y. iš viso 6 tabletės per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Vartokite šį vaistą su maistu – taip iš skrandžio į kraują pateks daugiau vaisto.
- Nurykite visą tabletę, užsigėrdami stikline skysčio.
- Nesmulkinkite ir nekramtykite tabletes.
- Gerkite tabletes kiekvieną dieną tuo pačiu metu, pavyzdžiui, ryte pusryčiaudami, vidurdienį pietaudami ir vakare vakarieniaudami.

Ką daryti pavartojus per didelę Raxone dozę?

Jeigu išgėrėte per didelę Raxone dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Raxone

Jeigu pamiršote išgerti Raxone, pamirštą dozę praleiskite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Raxone

Prieš nustodami vartoti šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti tokie šalutiniai poveikiai.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- nazofaringitas (sloga),
- kosulys.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- viduriavimas (nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas, dėl kurio paprastai nereikia nutraukti gydymo),
- nugaros skausmas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- bronchitas,
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ar kraujo plokštelių kiekis,
- padidėjęs cholesterolio arba riebalų kiekis kraujyje (pagal tyrimų rezultatus),
- priepuoliai, sumišimas, nesamų dalykų matymas arba girdėjimas (haliucinacijos), susijaudinimas, nekontroliuojami judesiai, polinkis klajoti mintimis, galvos svaigimas, galvos skausmas, nerimavimas, energijos stoka,
- pykinimas, vėmimas, apetito sumažėjimas, pilvo skausmas,
- padidėjęs kai kurių kepenų fermentų kiekis organizme, kuris rodo, kad sutrikusi Jūsų kepenų veikla (pagal tyrimų rezultatus) padidėjęs bilirubino kiekis (dėl to Jūsų oda ir akių obuoliai gali atrodyti gelsvi), kepenų uždegimas,
- bėrimas, niežulys,
- galūnių skausmas,
- padidėjęs azoto kiekis kraujyje (pagal tyrimų rezultatus ir šlapimo spalvos pokyčius),
- prasta bendra savijauta.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline

pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Raxone

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Raxone sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra idebenonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K25, magnio stearatas ir koloidinis silicio dioksidas;
tablete dengianti plėvelė: makrogolis, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas, saulėlydžio geltonasis (E110).

Raxone išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Raxone plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios, 10 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje išpaustas „Santhera“ logotipas, o kitoje – užrašas „150“.
- Raxone tiekiamas baltuose plastiko buteliukuose. Kiekviename buteliuke yra 180 tablečių.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Vokietija
Tel. +49 (0) 7621 1690 200
Faksas +49 (0) 7621 1690 201
El. paštas: office@santhera.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO IŠIMTINĖMIS APLINKYBĖMIS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Rinkodaros teisė išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešajame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti suteikti rinkodaros teisę išimtinėmis sąlygomis.