

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raxone 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idebenona (*Idebenone*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 46 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,23 mg saulrieta dzeltenā (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Oranža, apaļa, abpusēji izliekta apvalkota tablete 10 mm diametrā ar iespiestu *Santhera* logo vienā pusē un “150” — otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Raxone ir paredzētas redzes traucējumu ārstēšanai pusaudžiem un pieaugušajiem ar Lēbera pārmantotu optisko neiropātiju (LPON) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāpārtrauc ar pieredzi darbā ar LPON.

Devas

Ieteicamā deva ir 900 mg idebenona/dienā (300 mg, 3 reizes dienā).

No kontrolētiem klīniskiem pētījumiem nav pieejami dati par nepārtrauktu ārstēšanu ar idebenonu ilgāk par 6 mēnešiem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem LPON ārstēšanai nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pētīti. Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem ārstēšana jāveic uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Raxone drošums un efektivitāte pacientiem ar LPON jaunākiem par 12 gadiem nav vēl noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktos, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Raxone apvalkotās tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tabletes nedrīkst salauzt vai košļāt. *Raxone* jālieto ar pārtiku, jo pārtika palielina idebenona biopieejamību.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzraudzība

Pacienti regulāri jāuzrauga atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Par šīm populācijām dati nav pieejami. Tādēļ pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem *Raxone* jāizraksta uzmanīgi.

Hromatūrija

Idebenona metabolīti ir krāsaini un var izraisīt hromatūriju, t. i., sarkanīgi brūnu urīna krāsas izmaiņu. Šī iedarbība ir nekaitīga un nav saistīta ar hematūriju, tās dēļ nav jāpielāgo deva vai jāpārtrauc ārstēšana. Jāpievērš uzmanība, lai pārlicinātos, ka hromatūrija nemaskē citu iemeslu (piem., nieru vai asins slimības) izraisītas krāsas izmaiņas.

Laktoze

Raxone satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot *Raxone*.

Saulrieta dzeltenais

Raxone satur saulrieta dzeltenu (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dati no *in vitro* pētījumiem ir parādījuši, ka idebenons un tā metabolīts QS10, lietojot klīniski nozīmīgās koncentrācijās, neveic citohroma P450 izoformu CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 sistēmisku inhibēšanu. Turklāt netika novērota CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukcija.

In vivo idebenons ir vājš CYP3A4 inhibitors. Iegūtie dati zāļu–zāļu mijiedarbības pētījumā ar 32 veselīgiem brīvprātīgajiem liecina, ka, iekšķīgi lietojot 300 mg idebenona trīs reizes dienā, pirmajā dienā midazolāma, CYP3A4 substrāta, metabolisms nebija izmainīts, lietojot abas zāles kopā. Pēc atkārtotas lietošanas midazolāma C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 28% un 34%, lietojot midazolāmu kopā ar 300 mg idebenonu trīs reizes dienā.

Tāpēc CYP3A4 substrāti ar zināmu šauru terapeitisku indeksu, piemēram, alfentanils, astemizols, terfenadīns, cisapriīds, ciklosporīns, fentanils, pimoziīds, hinidīns, sirolīms, takrolīms vai melno graudu alkaloidi (ergotamīns, dihidroergotamīns), ir jāievada piesardzīgi pacientiem, kas lieto idebenonu.

Idebenons var inhibēt P-glikoproteīnu (p-gp), kā rezultātā var palielināties, piem., dabīgatrāna eteksilāta, digoksīna vai aliskirēna iedarbība. Idebenons nav p-gp substrāts *in vitro*.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Idebenona drošums grūtniecēm nav noteikts. Pētījumos ar dzīvniekiem neuzrādās tieša vai netieša kaitīga ietekme, kas saistīta ar reproduktīvo toksicitāti. Idebenonu drīkst lietot grūtniecēm vai sievietēm reproduktīvā vecumā tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka terapeitiskā iedarbība atsver visus iespējamus riskus.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām pierādīts, ka idebenons izdalās cilvēka pienā. Tādēļ lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par idebenona iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Raxone neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās idebenona nevēlamās blakusparādības ir vāja līdz vidēja caureja (parasti nav nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana), nazofaringīts, klepus un muguras sāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulas formātā norādītās nevēlamās blakusparādības ir novērotas klīniskajos pētījumos ar LPON pacientiem vai citām indikācijām, kas ziņotas pēcreģistrācijas periodā. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ieteiktais termins	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Bronhīts	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Agranulocitoze, anēmija, leikocitopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Palielināts holesterīna līmenis asinīs, palielināts triglicerīdu līmenis asinīs	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Krampju lēkmes, delīrijs, halucinācijas, uzbudināmība, diskinēzija, hiperkinēzija, poriomānija, reiboņi, galvassāpes, nemiers, stupors	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Ļoti bieži

Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Slikta dūša, vemšana, anoreksija, dispepsija	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, hepatīts.	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nātrene	Nav zināmi
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Azotēmija, hromatūrija.	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Vājums	Nav zināmi

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

No *RHODOS* pētījuma nav saņemti ziņojumi par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos ir ievadītas devas līdz 2250 mg/dienā, pierādot drošuma profilu, kas atbilst 4.8. apakšpunktā ziņotajam.

Idebenonam specifiska antidota nav. Ja nepieciešams, jālieto simptomātiska balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Psihoanaleptiskie līdzekļi, Citi psihostimulatori un nootropie līdzekļi: ATĶ kods: N06BX13

Idebenons, benzohinons ar īsu ķēdi, ir antioksidants, kas, kā tiek uzskatīts, spēj tieši pārnest elektronus uz mitohondriālās elektronu transporta ķēdes III kompleksu, tādā veidā apejot I kompleksu un eksperimentālos apstākļos atjaunojot šūnu enerģijas (ATF) ražošanu I kompleksa deficīta slimību gadījumos. Līdzīgi, LPON gadījumos idebenons var pārnest elektronus tieši uz elektronu transporta ķēdes III kompleksu, tādā veidā apejot I kompleksu, ko skar visas trīs primārās mtDNS mutācijas, kuras izraisa LPON, un atjaunojot ATF ražošanu šūnās.

Atbilstoši šim bioķīmiskajam darbības mehānismam idebenons var aktivēt dzīvotspējīgās, bet neaktīvās tīklenes gangliju šūnas (TGŠ) LPON pacientiem. Atkarībā no laika kopš simptomu sākuma un jau skarto TGŠ proporcijas idebenons var veicināt redzes atjaunošanos pacientiem, kuriem ir redzes zudums.

Idebenona klīniskais drošums un efektivitāte LPON gadījumā ir izvērtēts viena dubultaklā, nejaušinātā, placebo kontrolētā pētījumā (*RHODOS*).

RHODOS tika iesaistīti kopumā 85 LPON pacienti, 14-66 gadu vecumā, ar jebkuru no 3 primārajām mtDNS mutācijām (G11778A, G3460A vai T14484C) un slimības ilgumu, kas ir mazāks par 5 gadiem. Pacienti 24 nedēļu (6 mēnešu) periodā lietoja vai nu *Raxone* 900 mg/dienā, vai placebo. *Raxone* tika lietotas 300 mg 3 reizes dienā ēdienreīžu laikā.

Primāro mērķa kritēriju „labākā redzes asuma (RA) atgūšana” definēja kā ar acīm saistītu rezultātu, kurā iegūts vislielākais uzlabojums no sākuma līmeņa RA līdz 24. nedēļai, izmantojot ETDRS tabulu. Galveno sekundāro mērķa kritēriju „labākā RA izmaiņas” mērīja kā starpību starp kreisās vai labās acs labāko RA rezultātu pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākuma līmeni (1. tabula).

1. tabula. *RHODOS* Labākā RA atgūšana un izmaiņas no labākā RA no sākuma līmeņa līdz 24. nedēļai.

Mērķa kritērijs (ITT)	<i>Raxone</i> (N = 53)	Placebo (N = 29)
Primārais mērķa kritērijs Labākā RA atgūšana (vidējais ± SK; 95 %TI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 burti (-0,184; 0,055) p=0,291	
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs Labākā RA izmaiņas (vidējais ± SK; 95 %TI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 burti (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analīze atbilstoši atkārtoto mērījumu jauktajam modelim

Vienam pacientam placebo grupā bija nepārtraukta spontāna redzes atgūšana sākuma līmenī. Izlīdzot šo pacientu, ieguva līdzīgus rezultātus kā ITT populācijā; kā bija paredzams, atšķirība starp idebenonu un placebo grupām bija nedaudz lielāka.

Iepriekš noteiktā *RHODOS* analīzē noteica pacientu proporciju, kuriem acu sākuma līmeņa RA bija $\leq 0,5$ logMAR un kuriem RA pasliktinājās līdz $\geq 1,0$ logMAR. Šajā mazajā pacientu apakšgrupā (n=8) 0 no 6 pacientiem idebenonu grupā rezultāts pasliktinājās līdz $\geq 1,0$ logMAR, bet placebo grupā šāds pasliktinājums bija 2 no 2 pacientiem.

Vienas vizītes novērošanas *RHODOS* pētījumā no 58 pacientiem ieguva RA izvērtējumus vidēji 131 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas; rezultāti norāda, ka *Raxone* efekts var būt paliekošs.

RHODOS veica *post-hoc* atbildētāja analīzi, izvērtējot pacientu proporciju, kuriem vismaz vienai acij bija klīniski nozīmīga RA atgūšana no sākuma līmeņa, ko definēja kā vienu no šiem kritērijiem: i) RA uzlabojums no nespējas izlasīt vienu burtu līdz spējai izlasīt vismaz 5 ETDRS tabulas burtus; vai ii) RA uzlabojums par vismaz 10 ETDRS tabulas burtiem. Rezultāti ir attēloti 2. tabulā, tostarp atbalstošie dati no 62 LPON pacientiem, kuri Paplašinātajā piekļuves programmā (PPP) lietoja *Raxone* un no 94 neārstētiem pacientiem Gadījumu reģistra aptaujā (GRA).

2. tabula. Pacientu proporcija ar klīniski nozīmīgu RA atgūšanu pēc 6 mēnešiem no sākuma līmeņa.

<i>RHODOS</i> (ITT)	<i>RHODOS Raxone</i> (N=53)	<i>RHODOS</i> Placebo (N=29)
Respondenti (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
PPP un GRA	PPP-<i>Raxone</i> (N=62)	GRA-neārstēti (N=94)
Respondenti (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Jo ilgāks ārstēšanas ilgums PPP, jo respondenti skaits palielinājās no 19 no 62 pacientiem (30,6 %) pēc 6 mēnešiem līdz 17 no 47 pacientiem (36,2 %) pēc 12 mēnešiem.

Pediatriskā populācija

Klīniskos pētījumos ar Frīdriha ataksiju 32 pacienti vecumā no 8 līdz 11 gadiem un 91 pacients vecumā no 12 līdz 17 gadiem lietoja idebenonu devā ≥ 900 mg/dienā līdz 42 mēnešiem.

Pētījuma *RHODOS* un PPP ietvaros ar LPON 3 pacienti vecumā no 9 līdz 11 gadiem un 27 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem lietoja idebenonu devā 900 mg/dienā līdz 33 mēnešiem.

Šīs zāles tika reģistrētas "izņēmuma kārtā".

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pārtika palielina idebenona biopieejamību par aptuveni 5-7 reizēm, tādēļ *Raxone* vienmēr jālieto ar uzturu. Tabletes nedrīkst salauzt vai košļāt.

Pēc iekšķīgas *Raxone* lietošanas idebenons tiek strauji absorbēts. Pēc atkārtotas devas maksimālā idebenona koncentrācija tiek sasniegta vidēji 1 stundas laikā (mediāna 0,67 h, diapazons: 0,33-2,00 h). I fāzes farmakokinētikas pētījumos devām no 150 mg līdz 1050 mg novēroja proporcionālu idebenona plazmas koncentrācijas pieaugumu. Ne idebenonam, ne tā metabolītiem nenovēroja no laika atkarīgu farmakokinētiku.

Izkliede

Eksperimentālie dati parādīja, ka idebenons šķērso asins un smadzeņu barjeru un nozīmīgās koncentrācijās izplatās smadzeņu audos. Pēc iekšķīgas lietošanas farmakoloģiski nozīmīgas idebenona koncentrācijas ir nosakāmas acs iekšējā šķidrumā.

Biotransformācija

Metabolisms norisinās, oksidācijas rezultātā saīsinoties sānu ķēdei un samazinoties hinona gredzenam, kā arī konjugējot ar glikuronīdiem un sulfātiem. Idebenonam novērots liels pirmā loka metabolisms, kā rezultātā rodas idebenona konjugāti (glikuronīdi un sulfāti (IDE-C)) un I fāzes metabolīti QS10, QS6 un QS4, kā arī to atbilstošie II fāzes metabolīti (glikuronīdi un sulfāti (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Galvenie metabolīti plazmā ir IDE-C un QS4+QS4-C.

Eliminācija

Lielās pirmā loka iedarbības dēļ idebenona koncentrācijas plazmā parasti bija mērāmas tikai līdz 6 stundām pēc iekšķīgi lietotiem 750 mg *Raxone*, ko lietoja vai nu kā vienu iekšķīgu devu, vai pēc atkārtotas (14 dienas) devas trīs reizes dienā. Galvenais eliminācijas veids ir metabolisms, lielākā devas daļa tiek eliminēta caur nierēm kā metabolīti. Pēc vienas vai atkārtotas iekšķīgi lietotas 750 mg *Raxone* devas QS4+QS4-C bija izteiktākie no idebenona atvasinātie metabolīti, kas veidoja vidēji 49,3 % un 68,3 % no kopējās ievadītās devas. QS6+QS6 bija 6,45 % līdz 9,46 %, bet QS10+QS10-C un IDE+IDE-C bija tuvu 1 % vai mazāk.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Par šīm populācijām dati nav pieejami.

Pediātriskā populācija

Lai gan klīnisko pētījumu pieredze pediātriskajā populācijā ar LPON ir ierobežota līdz pacientiem 14 gadu vecumā un vecākiem, populāciju farmakokinētikas pētījumos iegūtajos farmakokinētikas datos, kuros bija iekļauti pediātriski 8 gadus veci un vecāki Frīdriha ataksijas pacienti, neatklāja nozīmīgas idebenona farmakokinētikas atšķirības.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Nātrija kroskarmeloze
Povidons K25
Magnija stearāts
Koloidāls silīcija oksīds

Apvalks

Makrogols 3350
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds
Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Baltas augsta blīvuma polietilēna pudeles ar baltu polipropilēna bērniem drošu aizzīmogotu noskrūvējamu vāciņu. Pudelē ir 180 apvalkotās tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Marie-Curie Strasse 8

79539 Lörrach

Vācija

Tel: +49 (0) 7621 1690 200

Fakss: +49 (0) 7621 1690 201

E-pasts: office@santhera.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1020/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas: 2015. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZNĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 12 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS "IZŅĒMUMA KĀRTĀ"

Tā kā šī ir reģistrācija "izņēmuma kārtā" un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpinātu pētīt <i>Raxone</i> ieguvumus LPON pacientu ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic ārējs, dabīgas izcelsmes kontrolēts, atvērts intervences pētījums un jāiesniedz tā rezultāti, lai izvērtētu <i>Raxone</i> efektivitāti un drošumu LPON pacientu ārstēšanā, tostarp ilgtermiņā.	Ikgadējo atkārtoto izvērtēšanu laikā jāiesniedz starpziņojumi. Galīgā pārskata nodošanas termiņš: 2020. gada 31. augusts.
Lai turpinātu izvērtēt <i>Raxone</i> ieguvumus LPON pacientu ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāuztur un jāpaplašina pacientu ar LPON redzes asuma datu vēsturisko gadījumu reģistra aptauja, kas atvērtajam pētījumam ir ārējā kontrole.	Ikgadējo atkārtoto izvērtēšanu laikā jāiesniedz starpziņojumi. Galīgā pārskata nodošanas termiņš: 2020. gada 31. augusts.
Bez intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PRDP): lai turpinātu pētīt <i>Raxone</i> drošumu LPON pacientu ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāģenerē dati no pacientu, kuriem klīniskajā praksē LPON ārstēšanai izrakstīts <i>Raxone</i> , zāļu ekspozīcijas reģistra, pamatojoties uz vienošanās protokolu. Reģistrs vēl jāizmanto, lai ģenerētu datus par ilgtermiņa efektivitāti.	Ikgadējo atkārtoto izvērtēšanu laikā jāiesniedz ziņojumi.
Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pastāvošās Paplašinātās piekļuves programmas pacientu atkārtota izvērtēšana un jāiesniedz galīgie rezultāti.	Ikgadējo atkārtoto izvērtēšanu laikā jāiesniedz starpziņojumi. Galīgā pārskata nodošanas termiņš: 2019. gada 31. augusts.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES/ABPE PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raxone 150 mg apvalkotās tabletes
Idebenone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idebenona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un saulrieta dzeltenu (E110). **Stikāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMI

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

*Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
D-79539 Lörrach
Vācija*

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1020/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Raxone 150 mg

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Raxone 150 mg apvalkotās tabletes Idebenone

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *Raxone* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Raxone* lietošanas
3. Kā lietot *Raxone*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Raxone*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Raxone* un kādam nolūkam tās lieto

Raxone satur vielu, ko sauc par idebenonu.

Idebenonu lieto, lai pieaugušajiem un bērniem ar tā saukto Lēbera pārmantoto optisko neiropatiju (LPON) ārstētu redzes traucējumus.

- Šī acu slimība ir pārmantota, tas nozīmē, ka tā atkārtojas ģimenēs.
- To izraisa gēnu traucējumi (ko dēvē par “gēnu mutāciju”), kas ietekmē acu šūnu spēju ražot enerģiju, kas tām nepieciešama, lai darbotos normāli, tādēļ tās kļūst neaktīvas.
- LPON var izraisīt redzes zudumu, jo šūnas, kas ir atbildīgas par redzi, kļūst neaktīvas.

Ārstēšana ar *Raxone* var atjaunot šūnu spēju ražot enerģiju un atjaunot neaktīvo acu šūnu spēju atkal strādāt. Tā rezultātā var zināmā mērā uzlaboties zaudētā redze.

2. Kas Jums jāzina pirms *Raxone* lietošanas

Nelietojiet *Raxone* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret idebenonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Raxone* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- ja Jums ir asins, aknu vai nieru problēmas.

Urīna krāsas izmaiņas

Raxone var mainīt Jūsu urīna krāsu uz sarkanīgi brūnu. Šī krāsas izmaiņa ir nekaitīga — tas nenozīmē, ka jāmaina Jūsu ārstēšana. Tomēr krāsas izmaiņas var nozīmēt, ka ir traucēta Jūsu nieru vai urīnpūšļa darbība.

- Ja Jūsu urīna krāsa mainās, pastāstiet to savam ārstam.
- Viņš vai viņa var pārbaudīt urīnu, lai pārlicinātos, ka krāsas izmaiņas nemaskē citus traucējumus.

Testi

Pirms šo zāļu lietošanas ārsts pārbaudīs Jūsu redzi un zāļu lietošanas laikā to atkārtos regulārās vizītēs.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai *Raxone* ir drošs un vai darbojas pacientiem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem.

Citas zāles un *Raxone*

Dažas zāles var mijiedarboties ar *Raxone*. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, ko lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši šīm:

- antihistamīni alerģiju ārstēšanai (astemizols, terfenadīns);
- kuņģa dedzināšanas ārstēšanai (cisapriids);
- ar *Tourette* sindromu saistītu muskuļu un runas tikku ārstēšanai (pimozīds);
- sirds ritma traucējumu ārstēšanai (hinidīns);
- migrēnas ārstēšanai (dihidroergotamīns, ergotamīns);
- iemidzināšanas (narkozes) izraisīšanai, kuras sauc par anestētiķiem (alfentanils);
- reimatoīdā artrīta un psoriāzes izraisīta iekaisuma ārstēšanai (ciklosporīns);
- orgānu transplantāta atgrūšanas novēršanai (sirolīms, takrolīms);
- spēcīgu sāpju ārstēšanai, kuras sauc par opioīdiem (fentanils).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ārsts Jums izrakstīs *Raxone* tikai tad, ja ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par risku nedzimušajam bērnam.
- *Raxone* var nokļūt mātes pienā. Ja Jūs barojat ar krūti, ārsts ar Jums apspriedīs, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai beigt lietot zāles. Tikš ņemts vērā barošanas ar krūti ieguvums bērnam un zāļu ieguvums Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka *Raxone* ietekmē Jūsu spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Raxone satur laktozi un saulrieta dzeltenu (E110).

- *Raxone* satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir laktozes nepanesamība vai Jūs nepanesat vai nesagremojat dažus cukurus, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- *Raxone* satur krāsvielu, ko dēvē par "saulrieta dzeltenu" (vēl dēvē par E110). Tā var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot *Raxone*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir 2 tabletes trīs reizes dienā (kopā 6 tabletes dienā).

Lietojot šīs zāles

- Tabletes lietojiet ar pārtiku — tas palīdz lielākam zāļu daudzumam no kuņģa nonākt asinīs.
- Norijiet tableti veselu, uzderot pilnu glāzi šķidruma.
- Tableti nedrīkst salauzt vai sakost.
- Tabletes lietojiet katru dienu vienā laikā. Piemēram, no rīta brokastīs, dienas vidū pusdienās un vakarā vakariņās.

Ja esat lietojis *Raxone* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis *Raxone* vairāk, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot *Raxone*

Ja aizmirstat devu, izlaidiet aizmirsto devu. Parastajā laikā lietojiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot *Raxone*

Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var novērot turpmāk norādītās blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nazofaringīts (saaukstēšanās)
- klepus

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja (viegla līdz vidēja, kam parasti nav nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana)
- sāpes mugurā

Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- bronhīts;
- asins testu rezultātu izmaiņas: mazs leukocītu skaits vai mazs eritrocītu skaits, vai mazs trombocītu skaits;
- testos pierādīts paaugstināts holesterīna vai tauku līmeņa asinīs daudzums;
- krampji, apjukums, neregālu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), satraukuma izjūta, nekontrolējamas kustības, tendence aizdomāties, reiboņa sajūta, galvassāpes, nemiers, enerģijas trūkums;
- slikta dūša, vemšana, apetītes zudums, vēdera sāpes
- augsts dažu aknu enzīmu līmenis, kas nozīmē, ka Jums ir aknu darbības traucējumi — pierāda testos; augsts “bilirubīna” līmenis – tas var izraisīt ādas un acu baltumu iekrāsošanos dzeltenā krāsā; hepatīts;
- izsitumi, nieze;
- sāpes ekstremitātēs;
- augsts slāpekļa līmenis asinīs — pierāda testi; urīna krāsas izmaiņas;
- vispārēja slikta pašsajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Raxone*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “Derīgs līdz: ”. Derīguma termiņš attiecināms uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Raxone* satur

- Aktīvā viela ir idebenons. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idebenona.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze, povidons K25, magnija stearāts un koloidāls silīcija oksīds.
Tabletes apvalks: makrogols, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds, saulrieta dzeltenais (E110).

Raxone ārējais izskats un iepakojums

- *Raxone* apvalkotās tabletes ir oranžas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes 10 mm diametrā, ar iespiestu *Santhera* logo vienā pusē un “150” — otrā pusē.
- *Raxone* tiek piegādātas baltās plastmasas pudelēs. Katrā pudelē ir 180 tablešu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.