

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Raxone 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.

Pomocné látky so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 46 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 0,23 mg farbiva nazývaného oranžová žlt' (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 10 mm, na jednej strane je vyryté logo spoločnosti Santhera a na druhej strane nápis „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Raxone je indikovaný na liečbu poruchy zraku dospelým a dospelým pacientom s Leberovou hereditárnou optickou neuropatiou (LHON) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s LHON.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka idebenónu je 900 mg/deň (300 mg užívaných 3-krát denne).

Z kontrolovaných klinických skúšaní nie sú k dispozícii žiadne údaje o nepretržitej liečbe idebenónom počas obdobia trvajúceho viac ako 6 mesiacov.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

U starších pacientov nie je pri liečbe LHON potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli skúmaní. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebné postupovať obozretne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Raxone u pacientov s LHON mladších ako 12 rokov neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ohľadne dávkovania však nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania.

Spôsob podávania

Raxone filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Tablety sa nemajú lámať ani žuvať. Liek Raxone sa má podávať s jedlom, pretože jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť idebenónu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní podľa miestnej klinickej praxe.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

V prípade týchto skupín pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri predpisovaní lieku Raxone pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je preto potrebné postupovať obozretne.

Chromatúria

Metabolity idebenónu sú farebné a môžu zapríčiniť chromatúriu, t.j. červenohnedé zafarbenie moču. Tento účinok je neškodný, nesúvisí s hematúriou a nevyžaduje si zmenu dávky alebo ukončenie liečby. Je však potrebné postupovať obozretne a zaistiť, aby chromatúria nemaskovala zmeny zafarbenia moču z iných dôvodov (napr. z dôvodu poruchy obličiek alebo krvi).

Laktóza

Liek Raxone obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo poruchou absorpcie glukózy a galaktózy nesmú liek Raxone užívať.

Oranžová žlt'

Liek Raxone obsahuje farbivo oranžovú žlt' (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

Z údajov z *in vitro* štúdií vyplynulo, že idebenón a jeho metabolit QS10 nemajú vplyv na systémovú inhibíciu izoforiem cytochrómu P450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v klinicky významných koncentráciách idebenónu alebo QS10. Okrem toho sa nepozorovala indukcia CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Idebenón môže inhibovať P-glykoproteín (p-gp) s možným zvýšením expozície napr. dabigatran etexilátu, digoxínu alebo aliskirénu. Idebenón nie je substrátom pre p-gp *in vitro*.

Vzhľadom na *in vitro* údaje o inhibícii sa presystémová inhibícia CYP3A4 idebenónom nemôže vylúčiť. Možné zvýšenie expozície určitých substrátov CYP3A4 (ako je napr. midazolam, triazolam,

atorvastatín, lovastatín, simvastatín, astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmetadol, mizolastín, pimozid, chinidín, sertindol, terfenadín, dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín, eletriptán, nisoldipín a ranolazín) nie je známe. Odporúča sa postupovať obozretne, a pokiaľ je to možné, treba sa kombinácii s týmito liekmi vyhnúť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť idebenónu u gravidných žien nebola stanovená. Zo štúdií na zvieratách nevyplývajú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu. Idebenón sa má podávať gravidným ženám alebo ženám vo fertilnom veku, ktoré môžu otehotnieť, len ak sa usúdi, že prínos terapeutického účinku preváži akékoľvek potenciálne riziko.

Dojčenie

V štúdiách na potkanoch sa preukázalo, že idebenón sa vylučuje do materského mlieka. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku sa musí rozhodnúť o tom, či sa má prerušiť dojčenie alebo liečba.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve expozície idebenónu na fertilitu človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Raxone nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na idebenón sú mierna až stredne závažná hnačka (ktorá si zvyčajne nevyžaduje ukončenie liečby), nazofaryngitída, kašeľ a bolesť chrbta.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú v tabuľke uvedené nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v klinických skúšaní zahŕňajúcich pacientov s LHON, alebo ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh v iných indikáciách. Zoskupenia frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Bronchitída	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, anémia, leukocytopénia, trombocytopénia, neutropénia	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi	Neznáme
Poruchy nervového systému	Záchvaty, delírium, halucinácie, agitácia, dyskinéza, hyperkinéza, poriománia, závraty, bolesť hlavy, nepokoj, strnulosť	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Veľmi časté

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Nauzea, vracanie, anorexia, dyspepsia	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, hepatitída	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, pruritus	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť v končatine	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Azotémia, chromatúria	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Nevoľnosť	Neznáme

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdií RHODOS nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. V klinických štúdiách boli podávané dávky až 2 250 mg/deň s bezpečnostným profilom, ktorý sa zhodoval s profilom uvedeným v časti 4.8.

Pre idebenón neexistuje žiadne konkrétne antidotum. V prípade potreby sa má poskytnúť podporná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky na nervový systém, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Idebenón, benzochinón s krátkym reťazcom, je antioxidant, o ktorom sa predpokladá, že za experimentálnych podmienok deficiencie komplexu I je schopný prenášať elektróny priamo do komplexu III mitochondriálneho reťazca na prenos elektrónov, čím sa obíde komplex I a obnoví vytváranie bunkovej energie (ATP). Idebenón môže v prípade LHON podobným spôsobom prenášať elektróny priamo do komplexu III reťazca na prenos elektrónov, čím sa obíde komplex I, ktorý je ovplyvnený všetkými tromi primárnymi mutáciami mtDNA spôsobujúcimi LHON, a obnoví sa vytváranie ATP v bunke.

Podľa tohto biochemického spôsobu účinku idebenón môže u pacientov s LHON reaktivovať životaschopné, ale neaktívne gangliové bunky sietnice (RGC). V závislosti od času nástupu symptómov a pomeru buniek RGC, ktoré už sú postihnuté, idebenón môže podporiť obnovu zraku u pacientov, ktorí zrak stratili.

Klinická bezpečnosť a účinnosť idebenónu v prípade LHON boli hodnotené v jednej dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií kontrolovanej placebom (RHODOS).

Do štúdie RHODOS bolo zaradených 85 pacientov s LHON vo veku 14 - 66 rokov, ktorí mali niektorú z 3 primárnych mutácií mtDNA (G11778A, G3460A alebo T14484C), u ktorých ochorenie trvalo maximálne 5 rokov. Pacienti dostávali počas 24 týždňov (6 mesiacov) buď liek Raxone v dávke 900 mg/deň alebo placebo. Liek Raxone sa podával vždy s jedlom v troch denných dávkach po 300 mg.

Primárny koncový bod „najlepšia obnova zrakovej ostrosti (VA- visual acuity)“ bol definovaný ako výsledok najpozitívnejšieho zlepšenia VA v 24. týždni oproti začiatku na základe grafov ETDRS. Hlavný sekundárny koncový bod „zmena najlepšej VA“ bol meraný ako rozdiel medzi najlepšou VA na ľavom alebo na pravom oku v 24. týždni oproti začiatku (tabuľka 1).

Tabuľka 1: RHODOS: Najlepšia obnova VA a zmena najlepšej VA v 24. týždni oproti začiatku

Parameter (ITT)	Raxone (n=53)	Placebo (N=29)
Primárny koncový bod: Najlepšia obnova VA (priemer ± SE; 95 % IS)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 písmená (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Hlavný sekundárny koncový bod: Zmena najlepšej VA (priemer ± SE; 95 % IS)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 písmen (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analýza podľa zmiešaného modelu opakovaných meraní

U jedného pacienta v skupine dostávajúcej placebo sa na začiatku zaznamenala priebežná spontánna obnova zraku.

Vylúčenie tohto pacienta zo štúdie viedlo k podobným výsledkom ako v skupine pacientov ITT; rozdiel medzi skupinou užívajúcou idebenón a skupinou dostávajúcou placebo bol podľa očakávaní trochu výraznejší

Na základe vopred špecifikovanej analýzy v štúdiu RHODOS bol stanovený pomer pacientov s VA na začiatku $\leq 0,5$ logMAR, u ktorých sa VA zhoršila na $\geq 1,0$ logMAR. V tejto malej podskupine pacientov (n=8) sa nezhoršil zrak žiadnemu zo 6 pacientov v skupine užívajúcej idebenón na $\geq 1,0$ logMAR, zatiaľ čo takéto zhoršenie sa prejavilo u 2 pacientov z 2 v skupine dostávajúcej placebo.

V pozorovacej nadväzujúcej štúdiu RHODOS, v rámci ktorej sa uskutočnila jednorazová kontrola, z hodnotení VA u 58 pacientov získaných priemerne 131 týždňov po ukončení liečby vyplynulo, že účinok lieku Raxone sa môže zachovať.

V rámci štúdie RHODOS sa uskutočnila analýza *post-hoc* reakcií na liečbu a hodnotil sa v nej podiel pacientov, ktorí preukazovali klinicky významnú obnovu VA oproti začiatku aspoň na jednom oku, definovanú buď ako: (i) zlepšenie VA od neschopnosti prečítať jedno písmeno k schopnosti prečítať najmenej 5 písmen na grafe ETDRS; alebo (ii) zlepšenie VA najmenej o 10 písmen na grafe ETDRS. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2 vrátane podporných údajov od 62 pacientov s LHON, ktorí užívali liek Raxone v rámci programu rozšíreného prístupu (EAP), a od 94 neliečených pacientov v rámci prieskumu záznamov prípadov (CRS).

Tabuľka 2: Pomer pacientov s klinicky významnou obnovou VA po 6 mesiacoch oproti začiatku

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Pacienti reagujúci na liečbu (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP a CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-neliečení (N=94)
Pacienti reagujúci na liečbu (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Počet pacientov reagujúcich na liečbu v programe EAP sa zvyšoval s dlhším trvaním liečby, a to z 19 pacientov zo 62 (30,6 %) 6 mesiacov od začiatku liečby na 17 pacientov zo 47 (36,2 %) 12 mesiacov od začiatku liečby.

Pediatrická populácia

V klinických skúšaníach skúmajúcich Friedreichovu ataxiu až počas 42 mesiacov užívalo idebenón 32 pacientov vo veku od 8 do 11 rokov a 91 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov v dávke ≥ 900 mg/deň. V štúdií RHODOS a v programe EAP u pacientov s LHON až počas 33 mesiacov užívali idebenón celkovo 3 pacienti vo veku od 9 do 11 rokov a 27 pacienti vo veku od 12 do 17 rokov v dávke 900 mg/deň.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť idebenónu približne 5-7-násobne, a preto sa liek Raxone má vždy podávať s jedlom. Tablety sa nemajú lámať ani žuvať.

Po perorálnom podaní lieku Raxone sa idebenón rýchlo absorbuje. Pri opakovanom podávaní sa maximálna plazmatická koncentrácia idebenónu dosiahne priemerne do 1 hodiny (medián 0,67 hod., rozsah: 0,33 - 2,00 hod.). Vo farmakokinetických štúdiách fázy I sa pomerné zvýšenie plazmatickej koncentrácie idebenónu pozorovalo pri dávkach od 150 mg do 1 050 mg. Idebenón ani jeho metabolity neprejavovali farmakokinetiku závislú od času.

Distribúcia

Experimentálne údaje dokazujú, že idebenón prechádza cez krvno-mozgovú bariéru a je distribuovaný vo významnej koncentrácii v mozgovom tkanive. Po perorálnom podaní možno v komorovom moku oka zaznamenať farmakologicky významnú koncentráciu idebenónu.

Biotransformácia

Metabolizmus prebieha prostredníctvom oxidatívneho skrátenia bočného reťazca a redukciou chinónového kruhu a konjugáciou s glukuronidmi a sulfátmi. Idebenón vykazuje vysokú mieru metabolizmu prvého prechodu, čo vedie ku konjugátom idebenónu (glukuronidy a sulfáty (IDE-C)) a metabolitom fázy I QS10, QS6 a QS4, ako aj ich zodpovedajúcim metabolitom fázy II (glukuronidy a sulfáty (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Hlavné metabolity v plazme sú IDE-C a QS4+QS4-C.

Eliminácia

Vzhľadom na vysoký efekt prvého prechodu boli plazmatické koncentrácie idebenónu zvyčajne merateľné až 6 hodín po perorálnom podaní 750 mg lieku Raxone, ktorý bol podaný buď ako jedna perorálna dávka alebo po opakovanom podaní trikrát denne počas 14 dní. Hlavnou cestou eliminácie je metabolizmus, pričom väčšina dávky sa vylúči obličkami vo forme metabolitov. Po jednorazovej dávke alebo po opakovanej perorálnej dávke 750 mg lieku Raxone sa vylúčili v moči hlavné metabolity odvodené od idebenónu QS4+QS4-C, ktoré predstavovali priemerne 49,3 % až 68,3 % celkovej podanej dávky. Metabolity QS6+QS6 predstavovali 6,45 % až 9,46 %, zatiaľ čo metabolity QS10+QS10-C a IDE+IDE-C sa blížili k 1 % alebo predstavovali menšiu hodnotu ako 1 %.

Porucha funkcie pečene a obličiek

V prípade týchto skupín pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Aj keď sú skúsenosti získané z klinických skúšaní u detí s LHON obmedzené na pacientov vo veku 14 rokov a starších, farmakokinetické údaje z farmakokinetických štúdií skupín pacientov, ktoré zahŕňali pediatrických pacientov s Friedreichovou ataxiou vo veku 8 rokov a starších, neodhalili významné rozdiely vo farmakokinetike idebenónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy,
mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ kroskaramelózy,
povidón K25,
magnéziumstearát,
koloidný oxid kremičitý.

Film tablety

Makrogol 3350,
poly(vinylalkohol),
mastenec,
oxid titaničitý,
oranžová žltá FCF (E110).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľaštičky z polyetylénu vysokej hustoty s bielym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom obsahujúce 180 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1020/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zozname EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizáciách uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 12 mesiacov po registrácii.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na ďalšie preskúmanie prínosov lieku Raxone pri liečbe pacientov s LHON má držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočniť externú kontrolovanú otvorenú prirodzene prebiehajúcu intervenčnú štúdiu na posúdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Raxone pri liečbe pacientov s LHON vrátane dlhodobej liečby, a má predložiť jej výsledky.	Predbežné správy sa majú predložiť v čase každoročných opätovných hodnotení. Dátum záverečnej správy: 31. august 2020
Na ďalšie preskúmanie prínosov lieku Raxone pri liečbe pacientov s LHON má držiteľ rozhodnutia o registrácii zachovať a rozšíriť historický prieskum záznamov prípadov, pokiaľ ide o údaje zrakovej ostrosti pacientov s LHON, čo posluží ako externá kontrola v rámci otvorenej štúdie.	Predbežné správy budú predložené v čase každoročných opätovných hodnotení. Dátum záverečnej správy: 31. august 2020
Neintervenčná štúdia bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS): Na ďalšie preskúmanie bezpečnosti lieku Raxone pri liečbe pacientov s LHON držiteľ rozhodnutia o registrácii na základe schváleného protokolu vygeneruje údaje z registra expozície lieku u pacientov, ktorým bol predpísaný liek Raxone na liečbu LHON v klinickej praxi. Tento register sa použije aj na vygenerovanie údajov o dlhodobej účinnosti.	Správy budú predložené v čase každoročného opätovného hodnotenia.
Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude sledovať pacientov v rámci existujúceho programu rozšíreného prístupu a predloží záverečné výsledky.	Predbežné správy budú predložené v čase každoročných opätovných hodnotení. Dátum záverečnej správy: 31. august 2019

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULE/ŠTÍTOK NA FLEAŠTIČKE Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Raxone 150 mg filmom obalené tablety
idebenón

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a farbivo oranžovú žlt' (E110). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie StraÙe 8
D-79539 Lörrach
Nemecko

12. REGISTRACNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1020/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Raxone 150 mg

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Raxone 150 mg filmom obalené tablety idebenón

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Raxone a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Raxone
3. Ako užívať liek Raxone
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Raxone
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Raxone a na čo sa používa

Liek Raxone obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva idebenón.

Idebenón sa používa na liečbu poruchy zraku u dospelých a dospievajúcich s ochorením očí, ktoré sa nazýva Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON).

- Táto očná choroba je dedičná – to znamená, že sa vyskytuje v rodinách.
- Vzniká v dôsledku poruchy génov (nazývanej tiež genetická mutácia), ktorá ovplyvňuje schopnosť očných buniek produkovať energiu potrebnú na to, aby mohli normálne fungovať, takže sa stanú neaktívnymi.
- LHON môže viesť k strate zraku, čo je zapríčinené tým, že bunky zodpovedné za zrak nie sú aktívne.

Liečba liekom Raxone môže obnoviť schopnosť buniek produkovať energiu, čo umožní neaktívnym očným bunkám znova fungovať. Môže to viesť k určitému zlepšeniu straty zraku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Raxone

Neužívajte liek Raxone

- ak ste alergický na idebenón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Raxone, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte akékoľvek problémy s krvou, pečeňou alebo obličkami.

Zmena zafarbenia moču

Liek Raxone môže zapríčiniť červenohnedé zafarbenie moču. Táto zmena zafarbenia je neškodná – neznamená, že liečba sa musí zmeniť. Zmena zafarbenia moču by však mohla znamenať, že máte problémy s obličkami alebo s močovým mechúrom.

- Ak sa zmení farba vášho moču, povedzte to lekárovi.
- Lekár môže vykonať vyšetrenie moču a uistiť sa, že za zmenou zafarbenia sa neskrývajú iné problémy.

Testy

Predtým, ako začnete užívať tento liek, lekár skontroluje váš zrak a potom ho bude kontrolovať pri pravidelných kontrolách počas užívania lieku.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá používať u detí. Nie je totiž známe, či je liek Raxone bezpečný alebo či účinkuje u pacientov mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a liek Raxone

Niektoré lieky sa môžu s liekom Raxone navzájom ovplyvňovať. Povedzte svojmu lekárovi ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, najmä niektorý z týchto liekov:

- na liečbu nespavosti (midazolam, triazolam),
- na zníženie hladiny cholesterolu alebo na prevenciu kardiovaskulárneho ochorenia (atorvastatín, lovastatín, simvastatín),
- antihistaminiká na liečbu alergií (astemizol, mizolastín, terfenadín),
- na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti v hrudníku (bepidil, nisoldipín, ranolazín),
- na liečbu pálenia záhy (cisaprid),
- na liečbu fibrilácie predsiení (dofetilid),
- na liečbu závislosti od opioidov (levacetylmadol),
- na liečbu svalových a rečových tikov súvisiacich s Tourettovým syndrómom (pimozid),
- na liečbu porúch srdcového rytmu (chinidín),
- antipsychotické lieky (sertindol),
- na liečbu migrény (dihydroergotamín, ergotamín, eletriptan),
- na kontrolu nadmerného krvácania po pôrode (ergometrín, metylergometrín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Lekár vám predpíše liek Raxone len v prípade, že prínosy liečby sú väčšie ako riziká pre nenarodené dieťa.
- Liek Raxone môže prenikať do materského mlieka. Ak dojčíte, lekár sa s vami porozpráva o tom, či je potrebné zastaviť dojčenie alebo prestať užívať tento liek. Lekár pritom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos lieku pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že liek Raxone ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Raxone obsahuje laktózu a oranžovú žlt' (E110)

- Liek Raxone obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu laktózy, alebo že neznášate alebo nedokážete stráviť určité cukry, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Liek Raxone obsahuje farbivo, ktoré sa nazýva oranžová žlt' (E110). Toto farbivo môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať liek Raxone

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku užiť

Odporúčaná dávka je 2 tablety trikrát denne, teda celkovo 6 tabliet denne.

Užívanie tohto lieku

- Užívajte tablety s jedlom - pomôže to absorbovať viac lieku zo žalúdka do krvi.
- Tablety prehltnite celé a zapite pohárom tekutiny.
- Tablety nedrvtvte ani nežuvajte.
- Užívajte tablety každý deň v rovnakom čase. Napríklad ráno s raňajkami, na poludnie s obedom a večer s večerou.

Ak užijete viac lieku Raxone, ako máte

Ak užijete viac lieku Raxone, ako ste mali, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť liek Raxone

Ak zabudnete užiť dávku, vynechajte zabudnutú dávku. Užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek Raxone

Predtým, ako prestanete užívať tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- nazofaryngitída (nádcha),
- kašeľ.

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- hnačka (mierna až stredne závažná, ktorá si zvyčajne nevyžaduje ukončenie liečby),
- bolesť chrbta.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- bronchitída,
- zmeny výsledkov krvných testov: nízka hladina bielych krviniek, nízka hladina červených krviniek alebo nízka hladina krvných doštičiek,
- zvýšená hladina cholesterolu alebo tuku v krvi na základe testov,
- záchvaty, pocit zmätenosti, videnie alebo pociťovanie nereálnych vecí (halucinácie), pocit vzrušenia, nekontrolovateľné pohyby, sklon zasnívať sa, závraty, bolesť hlavy, pocit nepokoja, nedostatok energie,
- nauzea, vracanie, strata chuti do jedla, bolesť žalúdka,
- vysoká hladina niektorých pečenejých enzýmov v tele zistená na základe testov, čo znamená, že máte pečenejé problémy - vysoká hladina bilirubínu, v dôsledku čoho vám môže zožltnúť koža a očné bielka, hepatitída (zápal pečene),
- vyrážka, svrbenie,
- bolesť v končatine,
- vysoká hladina dusíka v krvi zistená na základe testov, zmena zafarbenia moču,

- celkový pocit nevoľnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Raxone

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaštičke po EXP:. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Raxone obsahuje

- Liečivo je idebenón. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mohohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón K25, magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý.
Film tablety: makrogol, poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý, farbivo oranžová žltá (E110).

Ako vyzerá liek Raxone a obsah balenia

- Raxone filmom obalené tablety sú oranžové okrúhle tablety s priemerom 10 mm, na jednej strane je vyryté logo spoločnosti Santhera a na druhej strane nápis „150“.
- Liek Raxone sa dodáva v bielych plastových fľaštičkách. Každá fľaštička obsahuje 180 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE
LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že pomer rizika a prínosu je priaznivý, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.