

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 46 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,23 mg sončno rumenega barvila (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžna, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 10 mm ter logotipom Santhera na eni strani in »150« na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Raxone je indicirano za zdravljenje vidne okvare pri mladostnikih in odraslih z Leberjevo dedno optično nevropatijo (LHON- Leber's Hereditary Optic Neuropathy) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z LHON.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 900 mg idebenona na dan (300 mg trikrat na dan).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih ni nobenih podatkov o neprekinjenem zdravljenju z idebenonom, ki traja dlje kot 6 mesecev.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih za zdravljenje LHON posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

Jetrna ali ledvična okvara

Bolnikov z jetrno ali ledvično okvaro niso proučevali. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno ali ledvično okvaro je treba biti previden (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Raxone pri bolnikih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Raxone je treba pogoltniti cele in z vodo. Tablete se ne smejo prelomiti ali žvečiti. Zdravilo Raxone je treba jemati skupaj s hrano, saj ta poveča biološko uporabnost idebenona.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Bolnike je treba redno spremljati skladno z lokalno klinično prakso.

Jetrna ali ledvična okvara

Pri teh skupinah bolnikov podatki niso na voljo. Kadar se zdravilo Raxone predpiše bolnikom z jetrno ali ledvično okvaro, je treba biti previden.

Kromaturija

Presnovki idebenona so obarvani, zato lahko povzročijo kromaturijo, tj. rdečerjavo obarvan urin. Ta učinek je neškodljiv, ni povezan s hematurijo in ne zahteva nobenega prilagajanja odmerka ali prekinitve zdravljenja. Potrebno je pozorno spremljanje za zagotovitev, da kromaturija ne prikrije sprememb barve zaradi drugih vzrokov (npr. ledvičnih ali krvnih bolezni).

Laktoza

Zdravilo Raxone vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sončno rumeno barvilo

Zdravilo Raxone vsebuje sončno rumeno barvilo (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri človeku niso izvedli.

Podatki iz študij *in vitro* so pokazali, da idebenon in njegov presnovek QS10 ne povzročata sistemske inhibicije izooblik CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 citokroma P450 pri klinično pomembnih koncentracijah idebenona ali QS10. Poleg tega niso opazili indukcije encimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Idebenon lahko zavira P-glikoprotein (p-gp) z morebitnim povečanjem izpostavljenosti npr. dabigatraneteksilatu, digoksinu ali aliskirenu. Idebenon ni substrat za p-gp *in vitro*.

Na podlagi podatkov o inhibiciji *in vitro* ni mogoče izključiti pedsistemske inhibicije encima CYP3A4, ki ga povzroča idebenon. Morebitno povečanje izpostavljenosti nekaterim substratom CYP3A4 (npr. midazolamu, triazolamu, atorvastatinu, lovastatinu, simvastatinu, astemizolu, bepridilu, cisapridu, dofetilidu, levacetilmetadolu, mizolastinu, pimozidu, kinidinu, sertindolu, terfenadinu, dihidroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu, metilergometrinu, eletriptanu, nisoldipinu in ranolazinu) ni znano. Potrebna je previdnost, kombinaciji s temi zdravili pa se je treba izogibati, če je to mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti idebenona pri nosečnicah niso dokazali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Idebenon se sme pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, za katere je verjetno, da bodo zanosile, uporabljati samo, če zdravnik presodi, da je korist terapevtskega učinka večja od katerega koli morebitnega tveganja.

Dojenje

Študije na podganah so pokazale, da se idebenon izloča v materino mleko. Torej se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku izpostavljenosti idebenonu na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Raxone nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogosteje poročani neželeni učinki idebenona so blaga do zmerna driska (ki navadno ne zahteva prekinitve zdravljenja), nazofaringitis, kašelj in bolečina v hrbtu.

Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so povzeti neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušnji pri bolnikih z LKON ali v obdobju trženja pri drugih indikacijah. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	zelo pogosti
	bronhitis	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, anemija, levkocitopenija, trombocitopenija, nevtropenija	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zvišana raven holesterola v krvi, zvišana raven trigliceridov v krvi	neznana
Bolezni živčevja	epileptični napad, delirij, halucinacije, agitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, omotica, glavobol, nemir, stupor	neznana

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	zelo pogosti
Bolezni prebavil	driska	pogosti
	navzeja, bruhanje, anoreksija, dispepsija	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana raven gama-glutamilttransferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, hepatitis	neznana
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	pogosti
	bolečina v udu	neznana
Bolezni sečil	azotemija, kromaturija	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje	neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji RHODOS niso prejeli nobenega poročila o prevelikem odmerjanju. V kliničnih študijah so uporabili odmerke do 2250 mg/dan in pokazali, da je varnostni profil skladen z varnostnim profilom, opisanim v poglavju 4.8.

Ni specifičnega antidota za idebenon. Po potrebi je treba nuditi podporno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje; oznaka ATC: **še ni dodeljena**

Idebenon, benzokinon s kratko verigo, je antioksidant, za katerega se predvideva, da elektrone prenaša neposredno v kompleks III mitohondrijske verige za prenos elektronov, pri tem pa obide kompleks I in ponovno vzpostavi ustvarjanje celične energije (ATP) pri eksperimentalnih pogojih pomanjkanja kompleksa I. Podobno lahko idebenon pri LHON prenaša elektrone neposredno v kompleks III verige za prenos elektronov in pri tem obide kompleks I, na katerega vplivajo vse tri primarne mutacije mtDNA, ki povzročajo LHON, kar ponovno vzpostavi ustvarjanje celične ATP.

Glede na ta biokemični način delovanja lahko idebenon ponovno aktivira viabilne, vendar neaktivne retinalne ganglijske celice (RGC) pri bolnikih z LHON. Idebenon lahko spodbuja vračanje vida pri bolnikih z izgubo vida, kar je odvisno od časa od pojava simptomov in deleža prizadetih RGC.

Klinično učinkovitost in varnost idebenona pri zdravljenju LHON so ocenili v eni dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji (RHODOS).

V študijo RHODOS so vključili skupno 85 bolnikov z LHON, starih 14-66 let, s katero koli od 3 primarnih mutacij mtDNA (G11778A, G3460A or T14484C) in trajanjem bolezni, krajšim od 5 let. Bolniki so 24 tednov (6 mesecev) prejemali 900 mg zdravila Raxone na dan ali placebo. Zdravilo Raxone se je dajalo v obliki 3 dnevni odmerkov skupaj z obroki.

Primarni opazovani dogodek »najboljša povrnitev vidne ostrine (VA- visual acuity)« je bil opredeljen kot rezultat na očesu z največjim izboljšanjem VA od izhodišča do 24. tedna, pri čemer so uporabili lestvice ETDRS. Glavni sekundarni opazovani dogodek »sprememba najboljše VA« so merili kot razliko med najboljšo VA v levem ali desnem očesu po 24 tednih v primerjavi z izhodiščem.

Preglednica 1: RHODOS: najboljša povrnitev VA in sprememba v najboljši VA od izhodišča do 24. tedna

Opazovani dogodek (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Primarni opazovani dogodek: najboljša povrnitev VA (povprečje ± SE; 95-% IZ)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 črke (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Glavni sekundarni opazovani dogodek: sprememba najboljše VA (povprečje ± SE; 95-% IZ)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 črke (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analiza v skladu z mešanim modelom ponovljenih meritev.

Pri enem bolniku v skupini s placebom so ob izhodišču ugotovili trajajočo spontano povrnitev vida. Izključitev tega bolnika je dala podobne rezultate kot v populaciji ITT; kot je bilo pričakovati, je bila razlika med skupinama z idebenonom in placebom rahlo večja.

Z vnaprej opredeljeno analizo v študiji RHODOS so določili delež bolnikov z očesom z izhodiščno VA ≤ 0,5 logMAR, pri katerih se je VA poslabšala na ≥ 1,0 logMAR. V tej majhni podskupini bolnikov (n = 8) se je poslabšanje VA ≥ 1,0 logMAR pojavilo pri 0 od 6 bolnikov v skupini z idebenonom in 2 od 2 bolnikov v skupini s placebom.

V opazovalni študiji sledenja z enim obiskom za namene ocene VA v študiji RHODOS pri 58 bolnikih, ki se je izvedla povprečno 131 tednov po koncu zdravljenja, so ugotovili, da je učinek zdravila Raxone mogoče vzdrževati.

V študiji RHODOS so izvedli analizo odzivnih bolnikov post hoc, s katero so ocenili delež bolnikov s klinično pomembno povrnitvijo VA od izhodišča v vsaj enem očesu, kar je bilo opredeljeno kot: i) izboljšanje VA od nezmožnosti branja ene črke do zmožnosti branja vsaj 5 črk na lestvici ETDRS ali ii) izboljšanje VA za vsaj 10 črk na lestvici ETDRS. Rezultati so prikazani v preglednici 2, vključno s podpornimi podatki 62 bolnikov z LHON, ki so uporabljali zdravilo Raxone v programu z razširjenim dostopom (EAP), in 94 nezdravljenih bolnikov v analizi poročil o primerih (CRS).

Preglednica 2: delež bolnikov s klinično pomembno povrnitvijo VA od izhodišča do 6. meseca

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS placebo (N = 29)
Odzivni bolniki (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP in CRS	EAP-Raxone (N = 62)	CRS-nezdravljeni (N = 94)
Odzivni bolniki (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Pri EAP se je število odzivnih bolnikov večalo s trajanjem zdravljenja, tj. od 19 izmed 62 bolnikov (30,6 %) po 6 mesecih do 17 izmed 47 bolnikov (36,2 %) po 12 mesecih.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih Friedrichove ataksije je 32 bolnikov, starih od 8 do 11 let, in 91 bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejemale idebenon v odmerku ≥ 900 mg/dan do 42 mesecev.

V kliničnih preskušanjih Friedrichove ataksije so 3 bolniki, stari od 9 do 11 let, in 27 bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejeli idebenon v odmerku ≥ 900 mg/dan do 33 mesecev.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Hrana poveča biološko uporabnost idebenona za približno 5-7-krat, zato je treba zdravilo Raxone vedno uporabljati skupaj s hrano. Tablete se ne smejo prelomiti ali žvečiti.

Po peroralni uporabi zdravila Raxone se idebenon hitro absorbira. Pri večkratnem odmerjanju se največje koncentracije idebenona v plazmi dosežejo v povprečno 1 uri (mediana 0,67 h, razpon: 0,33-2,00 h). V farmakokinetičnih študijah faze I so sorazmerno povečanje koncentracij idebenona v plazmi opazili pri odmerkih od 150 do 1050 mg. Pri idebenonu in njegovih presnovkih niso ugotovili od časa odvisne farmakokinetike.

Porazdelitev

Eksperimentalni podatki so pokazali, da idebenon prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in se s pomembnimi koncentracijami porazdeli v možganskem tkivu. Po peroralni uporabi je mogoče farmakološko pomembne koncentracije idebenona zaznati v prekatni vodki očesa.

Biotransformacija

Presnova poteka prek oksidativnega krajšanja stranske verige, manjšanja kinonskega obroča in konjugacije glukuronidov ter sulfatov. Pri idebenonu so ugotovili veliko presnovo pri prvem prehodu, kar ustvari konjugate idebenona (glukuronide in sulfate (IDE-C)), presnovke faze I QS10, QS6 ter QS4 in njihove ustrezajoče presnovke faze II (glukuronide in sulfate (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Glavna presnovka v plazmi sta IDE-C and QS4+QS4-C.

Izločanje

Zaradi velikega učinka prvega prehoda je mogoče koncentracije idebenona v plazmi izmeriti samo do 6 ur po peroralni uporabi 750 mg zdravila Raxone v obliki enkratnega ali večkratnih (14 dni) odmerkov trikrat na dan. Glavna pot izločanja je presnova, pri čemer se večina odmerka izloči skozi ledvice v obliki presnovkov. Po enkratnem ali večkratnem odmerku 750 mg zdravila Raxone je bil prevladujoči presnovek idebenona v urinu QS4+QS4-C, ki je predstavljal med 49,3 in 68,3 % skupnega uporabljenega odmerka. QS6+QS6 je predstavljal od 6,45 do 9,46 %, medtem ko sta QS10+QS10-C in IDE+IDE-C predstavljala približno 1 % ali manj.

Jetna ali ledvična okvara

Pri teh skupinah bolnikov podatki niso na voljo.

Pediatrična populacija

Medtem ko so izkušnje iz kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih z LHON omejene na bolnike, stare 14 let ali več, farmakokinetični podatki iz farmakokinetičnih študij populacij, ki so vključevale pediatrične bolnike s Friedrichovo ataksijo, stare 8 let in več, niso pokazali nobenih pomembnih razlik v farmakokinetiki idebenona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat, premreženi
povidon K25
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid

Obloga

makrogol 3350
polivinil alkohol
smukec
titanov dioksid
sončno rumeno barvilo FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena velike gostote z belimi polipropilenskimi, za otroke varnimi navojnimi zaporkami z zaščito pred nedovoljenim odpiranjem, ki vsebujejo 180 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1020/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 12 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za dodatno proučitev koristi zdravila Raxone pri zdravljenju bolnikov z LHON mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate zunanje, nadzorovane, odprte, intervencijske študije pojava in poteka LHON, ki bo ocenila učinkovitost in varnost zdravila Raxone pri zdravljenju bolnikov z LHON, vključno z dolgotrajnim zdravljenjem.	Vmesna poročila je treba predložiti v času letnih ponovnih ocen. Rok za končno poročilo: 31. avgust 2020
Za dodatno proučitev koristi zdravila Raxone pri zdravljenju bolnikov z LHON mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vzdrževati in razširiti pregled zgodovinskih poročil o primerih glede na podatke o vidni ostrini pri bolnikih z LHON, ki bo podlaga za zunanjo kontrolo odprte študije.	Vmesna poročila je treba predložiti v času letnih ponovnih ocen. Rok za končno poročilo: 31. avgust 2020
Neintervencijska varnostna študija v obdobju trženja (PASS): za dodatno proučitev varnosti zdravila Raxone pri zdravljenju bolnikov z LHON mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ustvariti podatke na podlagi dogovorjenega protokola iz registra o izpostavljenosti zdravila pri bolnikih, ki so jim v klinični praksi predpisali zdravilo Raxone za zdravljenje LHON. Register je treba uporabiti tudi za ustvarjanje podatkov o dolgotrajni učinkovitosti.	Poročila je treba predložiti v času letnih ponovnih ocen.
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pri bolnikih v obstoječem programu razširjenega dostopa izvajati sledenje in predložiti končne rezultate.	Vmesna poročila je treba predložiti v času letnih ponovnih ocen. Rok za končno poročilo: 31. avgust 2019

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLE/OZNAKA NA VSEBNIKU IZ HDPE

1. IME ZDRAVILA

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete
idebenon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1020/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Raxone 150 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete idebenon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Raxone in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Raxone
3. Kako jemati zdravilo Raxone
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Raxone
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Raxone in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Raxone vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano idebenon.

Idebenon se uporablja za zdravljenje poslabšanja vida pri odraslih in mladostnikih z očesno boleznijo, imenovano Lebrova dedna optična nevropatija (LHON).

- Ta težava z očmi je dedna, kar pomeni, da se prenaša v družini.
- Povzroča jo težava z geni (imenovana »genska mutacija«), ki prizadene sposobnost celic v očesu za tvorbo energije, potrebne za njihovo normalno delovanje, zato te celice postanejo neaktivne.
- Zaradi neaktivnosti celic, odgovornih za vid, lahko LHON povzroči izgubo vida.

Zdravljenje z zdravilom Raxone lahko ponovno vzpostavi sposobnost celic za tvorbo energije, kar omogoča ponovno delovanje neaktivnih očesnih celic. To lahko nekoliko izboljša izgubljen vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Raxone

Ne jemljite zdravila Raxone:

- če ste alergični na idebenon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Raxone se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s krvjo, jetri ali ledvicami.

Sprememba barve urina

Zdravilo Raxone lahko urin obarva rdečerrjavo. Ta sprememba barve je neškodljiva, tj. zdravljenja ni

treba spreminjati. Vendar lahko sprememba barve pomeni težave z ledvicami ali sečnim mehurjem.

- Če opazite spremembo barve urina, o tem obvestite zdravnika.
- Opravil bo preiskavo urina in se prepričal, da sprememba barve ne prikriva drugih težav.

Preiskave

Pred začetkom jemanja tega zdravila in ob rednih obiskih med njegovim jemanjem bo zdravnik preverjal vid.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, saj ni znano, ali je zdravilo Raxone varno oziroma učinkuje pri bolnikih, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Raxone

Nekatera zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Raxone. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, predvsem naslednja zdravila:

- za zdravljenje nespečnosti (midazolam, triazolam),
- za zniževanje ravni holesterola ali preprečevanje srčno-žilne bolezni (atorvastatin, lovastatin, simvastatin),
- antihistaminiki za zdravljenje alergij (astemizol, mizolastin, terfenadin),
- za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečine v prsnem košu (bepridil, nisoldipin, ranolazin),
- za zdravljenje zgage (cisaprid),
- za zdravljenje atrijske fibrilacije (dofetilid),
- za obravnavo odvisnosti od opioidov (levacetilmetadol),
- za zdravljenje mišičnih in govornih tikov, povezanih s Tourettovim sindromom (pimizid),
- za zdravljenje motenj srčnega ritma (kinidin),
- antipsihotiki (sertindol),
- za zdravljenje migrene (dihidroergotamin, ergotamin, eletriptan),
- za nadzorovanje čezmerne krvavitve ob porodu (ergometrin, methilergometrin).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravnik vam bo zdravilo Raxone predpisal samo, če so koristi zdravljenja večje od tveganj za nerojenega otroka.
- Zdravilo Raxone lahko prehaja v materino mleko. Če dojite se bo zdravnik z vami posvetoval, ali morate prekiniti dojenje ali prenehati uporabljati to zdravilo. Pri tem bo upošteval korist dojenja za otroka in korist zdravila za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Učinek zdravila Raxone na sposobnost vožnje in upravljanja strojev se ne pričakuje.

Vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110).

- To zdravilo vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za laktozo oziroma ne prenašate ali presnavljate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Raxone vsebuje barvilo, imenovano »sončno rumeno« (tj. E110). To lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Raxone

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen je priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je 2 tableti trikrat na dan (skupno 6 tablet na dan).

Jemanje tega zdravila

- Tablete vzemite skupaj s hrano, saj to izboljša prenos tega zdravila iz želodca v kri.
- Tablete pogoltnite cele s kozarcem tekočine.
- Tablet ne smete zdrobiti ali žvečiti.
- Tablete vsak dan vzemite ob istem času. Na primer, zjutraj ob zajtrku, opoldne pri kosilu in zvečer pri večerji.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Raxone, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Raxone, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Raxone

Če ste pozabili vzeti odmerek, preskočite izpuščen odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Raxone

Preden prenehate jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nazofaringitis (prehlad),
- kašelj.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska (blaga do zmerna, ki navadno ne zahteva prekinitve zdravljenja),
- bolečina v hrbtu.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- bronhitis
- spremembe rezultatov krvnih preiskav: nizka raven belih krvnih celic, nizka raven rdečih krvnih celic, nizka raven trombocitov,
- zvišana raven holesterola ali maščob v krvi, kar se ugotovi s preiskavami,
- epileptični napadi, občutek zmedenosti, vidno in slušno zaznavanje stvari, ki niso resnične (halucinacije), občutek vznburjenja, nenadzorovani gibi, nagnjenost k brezciljnemu beganju, omotica, glavobol, nemir, pomanjkanje energije,
- siljenje na bruhanje, bruhanje, izguba teka, bolečina v želodcu,
- visoke ravni nekaterih jetrnih encimov v telesu, kar pomeni, da imate težave z jetri (kar se ugotovi s preiskavami), visoke ravni »bilirubina« (kar lahko obarva kožo in beločnice rumeno), hepatitis,
- izpuščaj, srbenje,
- bolečina v udu
- visoka raven dušika v krvi (kar se pri preiskavah kaže kot sprememba barve urina),
- splošno slabo počutje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Raxone

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Raxone

- Zdravilna učinkovina je idebenon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, premreženi, povidon K25, magnezijev stearat in koloidni silicijev dioksid.
Filmska obloga tablete: makrogol, polivinil alkohol, smukec, titanov dioksid, sončno rumeno barvilo (E110).

Izgled zdravila Raxone in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Raxone so oranžne, okrogle tablete s premerom 10 mm ter logotipom Santhera na eni strani in »150« na drugi
- Zdravilo Raxone je na voljo v plastenkah. Ena plastenka vsebuje 180 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **izdaji dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno in lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.