

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Raxone 150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg идебенон (idebenone).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 46 mg лактоза (като монохидрат) и 0,23 mg сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Оранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 10 mm, гравирани с логото на Santhera от едната страна и със „150“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Raxone е показан за лечението на зрително увреждане при юноши и възрастни пациенти с наследствена оптична невропатия на Leber (LHON) (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и да се контролира от лекар с опит в лечението на LHON.

#### Дозировка

Препоръчителната доза идебенон е 900 mg/ден (по 300 mg 3 пъти дневно).

Има налични данни относно продължително лечение с идебенон за период до 24 месеца като част от отворено клинично проучване с историческа контрола (вж. точка 5.1).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се изисква определена корекция на дозата за лечение на LHON при пациенти в старческа възраст.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Не са изследвани пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Препоръчва се внимание при лечение на пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Рахоне при пациенти на възраст под 12 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки Рахоне трябва да се гълтат цели с вода. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат. Рахоне трябва да се приема с храна, тъй като храната увеличава бионаличността на идебенон.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Наблюдение

Пациентите трябва да се наблюдават редовно съгласно местната клинична практика.

#### Чернодробно или бъбречно увреждане

Липсват данни при тези популации. Поради тази причина трябва да се внимава при предписване на Рахоне на пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

#### Хроматурия

Метаболитите на идебенон са цветни и могат да причинят хроматурия, т.е. червеникаво-кафяво оцветяване на урината. Този ефект е безвреден, не се свързва с хематурия и не изисква адаптиране на дозата или преустановяване на лечението. Трябва внимателно да се преценява, дали хроматурията не прикрива промени на цвета, дължащи се на други причини (напр. бъбречни нарушения или нарушения на кръвта).

#### Лактоза

Рахоне съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Рахоне.

#### Сънсет жълто

Рахоне съдържа сънсет жълто (E110), което може да причини алергични реакции.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Данните от *in vitro* проучвания показват, че идебенон и неговият метаболит QS10 не водят до системно инхибиране на изоформите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 на цитохром P450, при клинично значими концентрации на идебенон или QS10. В допълнение, не се наблюдава индуциране на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

*In vivo* идебенон е слаб инхибитор на CYP3A4. Данните от едно проучване за взаимодействията тип лекарство-лекарство при 32 здрави доброволци показват, че на първия ден от пероралното приложение на 300 mg идебенон три пъти дневно метаболизмът на мидазолам, субстрат на CYP3A4, не се изменя, когато двата лекарствени продукта се прилагат заедно. След многократно приложение  $C_{max}$  и AUC на мидазолам се повишават съответно с 28% и 34%, когато мидазолам се прилага в комбинация с 300 mg идебенон три пъти дневно. Поради това субстратите на CYP3A4, за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс, като алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус или ерго алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, получаващи идебенон.

Идебенон може да инхибира P-гликопротеина (P-gp) с възможно нарастване на експозицията, например на дабигатран етексилат, дигоксин или алискирен. Тези лекарства трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, получаващи идебенон. Идебенон *in vitro* не е субстрат на P-gp.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Безопасността на идебенон при бременни жени не е установена. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Идебенон трябва да се прилага при бременни жени или жени с детороден потенциал, които е вероятно да забременеят, само ако се счита, че ползата от терапевтичния ефект надвишава потенциалния риск.

##### Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на идебенон в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Рахоне, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Липсват данни относно ефектите от експозицията на идебенон върху човешкия фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Рахоне не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции към идебенон са лека до умерена степен на диария (което обикновено не налага преустановяване на лечението), назофарингит, кашлица и болки в гърба.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

По-долу в табличен вид са представени нежеланите лекарствени реакции, възникнали по време на клинични изпитвания при пациенти с LHON, или съобщени през постмаркетинговия период. Групирането по честота е определено съгласно следните условни критерии: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Много чести
	Бронхит	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, анемия, левкоцитопения, тромбоцитопения, неутропения	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишени нива на холестерол в кръвта, повишени нива на триглицериди в кръвта	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Припадък, делириум, халюцинации, ажитация, дискинезия, хиперкинезия, пориомания, замайване, главоболие, безпокойство, ступор	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Гадене, повръщане, анорексия, диспепсия	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на билирубин в кръвта, хепатит	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба	Чести
	Болки в крайниците	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Азотемия, хроматурия	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неразположение	С неизвестна честота

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### **4.9 Предоизиране**

От проучванията RHODOS и LEROS не са получени съобщения за предоизиране. В клинични проучвания са прилагани дози до 2250 mg/ден, които показват профил на безопасност, съответстващ на съобщения в точка 4.8.

Няма специфичен антидот за идебенон. При необходимост трябва да се приложи поддържащо симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, Ноотропни средства;  
АТС код: N06BX13

#### Механизъм на действие

Идебенон, късоверижен бензохинон, представлява антиоксидант, за който се предполага, че е способен да прехвърля електрони директно към комплекс III на електрон-транспортната верига на митохондриите, като по този начин заобикаля комплекс I и възстановява генерирането на клетъчна енергия (АТР) при експериментални условия на недостиг на комплекс I. По сходен начин при LHON, идебенон може да прехвърли електрони директно към комплекс III на електрон-транспортната верига, като по този начин заобикаля комплекс I, който е засегнат от трите основни мутации на мтДНК, причиняващи LHON, и възстановява клетъчното генериране на АТР.

Съгласно този биохимичен механизъм на действие идебенон може да реактивира жизнените, но неактивни ганглийни клетки на ретината (retinal ganglion cells, RGC) при пациенти с LHON. В зависимост от времето, изминало от възникването на симптомите, и дела на вече засегнатите RGC идебенон може да стимулира възстановяването на зрението при пациенти, страдащи от загуба на зрение.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната безопасност и ефикасност на идебенон при LHON са оценени в едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (RHODOS). Дългосрочната ефикасност и безопасност са проучени в отворено проучване след разрешаване за употреба (LEROS).

В RHODOS са включени общо 85 пациенти с LHON на възраст 14-66 години, които имат една от 3-те основни мутации на мтДНК (G11778A, G3460A или T14484C), и при които продължителността на заболяването не надхвърля 5 години. Пациентите приемат Raxone 900 mg/ден или плацебо за период от 24 седмици (6 месеца). Raxone се прилага като 3 дози по 300 mg дневно, всяка с храна.

Първичната крайна точка „най-добро възстановяване на зрителната острота (ЗО)“ се определя като резултата от окото, при което има най-голямо подобрене на ЗО от изходно ниво до седмица 24, с използване на диаграми ETDRS. Основната вторична крайна точка „промяна на най-добрата ЗО“ се измерва като разликата между най-добрата ЗО в лявото или дясното око на седмица 24 в сравнение с изходно ниво (Таблица 1).

**Таблица 1: RHODOS: Най-добро възстановяване на ЗО и промяна в най-добрата ЗО от изходно ниво до седмица 24**

Крайна точка (ИТТ)	Raxone (N = 53)	Плацебо (N = 29)
Първична крайна точка: Най-добро възстановяване на ЗО (средно ± SE; 95%CI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 букви (-0,184; 0,055) p= 0,291	
Основна вторична крайна точка: Промяна на най-добрата ЗО (средно ± SE; 95%CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 букви (-0,255; 0,014) p= 0,078	

Анализ съгласно Смесен модел за многократни измервания

При един пациент в групата с плацебо се наблюдава протичане на спонтанно възстановяване на зрението при изходно ниво. Изключването на този пациент води до резултати, сходни с тези при ИТТ популацията. Както може да се очаква, разликата между рамото с идебенон и рамото с плацебо е малко по-голяма.

\*logMAR – логаритъм на минималния ъгъл на резолюция

Предварително определен анализ в RHODOS определя дела на пациентите със ЗО на едното око при изходно ниво  $\leq 0,5$  logMAR, при които зрителната острота се влошава до  $\geq 1,0$  logMAR. В тази малка подгрупа пациенти (n=8) при 0 от 6 пациенти в групата с идебенон има влошаване до  $\geq 1,0$  logMAR, докато подобно влошаване е показано при 2 от 2 пациенти в групата с плацебо.

Обсервационно, проследяващо проучване с еднократна визита, изследващо оценките за ЗО от RHODOS при 58 пациенти, получени средно 131 седмици след преустановяване на лечението, показва, че е възможно ефектът от Рахоне да се запазва.

Извършен е *post hoc* анализ на пациентите в RHODOS, при които има отговор, който оценява дела на пациентите с клинично значимо възстановяване на ЗО спрямо изходно ниво в поне едно око, определено като: (i) подобрене на ЗО от неспособност да се прочете една буква до способност да се прочетат поне 5 букви върху ETDRS диаграма или (ii) подобрене на ЗО от поне 10 букви върху ETDRS диаграма. В Таблица 2 са представени резултатите, включително подкрепящи данни от 62 пациенти с LHON, които използват Рахоне в разширена програма за достъп (Expanded Access Programme, EAP), и от 94 нелекувани пациенти в проучване на медицинските картони (Case Record Survey, CRS).

**Таблица 2: Дял на пациентите с клинично значимо възстановяване на ЗО спрямо изходно ниво след 6 месеца**

<b>RHODOS (ИТТ)</b>	<b>Рахоне в RHODOS (N=53)</b>	<b>Плацебо в RHODOS (N=29)</b>
Пациенти, при които има отговор (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
<b>EAP и CRS</b>	<b>Рахоне в EAP (N=62)</b>	<b>Нелекувани пациенти съгласно CRS (N=94)</b>
Пациенти, при които има отговор (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Броят на пациентите в EAP, при които има отговор, се увеличава с нарастване на продължителността на лечението, от 19 от 62 пациенти (30,6%) на месец 6 до 17 от 47 пациенти (36,2%) на месец 12.

В LEROS; общо 199 пациенти с LHON са включени в това отворено проучване. Повече от половината (112 [56,6%]) са имали G11778A мутация, 34 (17,2%) са имали T14484C мутация, а 35 (17,7%) са имали G3460A мутация. Средната възраст на изходно ниво е 34,2 години. Пациентите са получавали Рахоне 900 mg/ден за период от 24 месеца. Рахоне е прилаган като 3 дози по 300 mg дневно, всяка приемана с храна.

Първичната крайна точка при LEROS е съотношението на очите, при които е постигната клинично значима полза (Clinically Relevant Benefit, CRB) (т.е., при които има или клинично значимо възстановяване [Clinically Relevant Recovery, CRR] на ЗО от изходно ниво, или клинично значимо стабилизиране [Clinically Relevant Stabilization, CRS] на месец 12 при онези пациенти, които са започнали лечение с Рахоне  $\leq 1$  година след появата на симптоми, в сравнение с очите на пациенти исторически контроли (Natural History, NH). CRB се наблюдава при 42,3% от очите на пациенти от LEROS, спрямо 20,7% от очите на пациенти с NH. Клинично това представлява значимо 104% относително подобрене в сравнение със спонтанната CRB, което може да възникне при очите на пациентите в контролната група с NH. Изчислената разлика между лечението и контролата е статистически значима (p-стойност

0,0020) в полза на Рахоне, представяща съотношение на шансовете (Odds Ratio, OR) 2,286 (95% доверителни граници 1,352; 3,884).

Една от вторичните крайни точки при LEROS е съотношението на очите с CRB при пациенти, лекувани с Рахоне >1 година след появата на симптоми, с CRR на 30 от изходно ниво или CRS, при което 30 на изходно ниво по-добра от 1,0 logMAR е запазена на месец 12 в сравнение с външна контролна група с NH. CRB се наблюдава при 50,3% от очите на пациентите в LEROS и 38,6% от очите на пациенти с NH. Разликата между двете групи е статистически значима в полза на Рахоне с р-стойност 0,0087 и OR [95% CI] 1,925 [1,179; 3,173].

Общо 198 пациенти са получили лечение с Рахоне и са включени в популацията за оценка на безопасността. Средната продължителност на лечението при популацията за оценка на безопасността е 589,17 дни (диапазон: 1 – 806 дни), което е еквивалентно на обща експозиция 319,39 човекогодина. Общо 154 (77,8%) от пациентите са подложени на лечение за >12 месеца. Общо 149 (75,3%) пациенти са подложени на лечение в >18-месечната времева рамка; при >24-месечната времева рамка те са 106 (53,5%). Общо 154 (77,8%) пациенти съобщават за нежелани събития, възникнали в хода на лечението. Съобщените нежелани събития (НС) са главно леки до умерени по тежест; 13 (6,6%) пациенти, получили лечение с Рахоне, съобщават за тежки НС. Четиридесет и девет (24,7%) пациенти съобщават за НС, които изследователят счита за свързани с лечението. Двадесет и седем (13,6%) пациенти са имали сериозни нежелани събития и десет (5,1%) са имали НС, довели до трайно преустановяване на лечението в проучването. Няма нови съображения, свързани с безопасността, които да са възникнали при пациенти с LHON, включени в проучването LEROS.

#### Педиатрична популация

В клинични изпитвания при атаксия на Friedreich 32 пациенти на възраст от 8 до 11 години и 91 пациенти на възраст от 12 до 17 години приемат идебенон в доза  $\geq 900$  mg/ден за не повече от 42 месеца.

В RHODOS и EAP при LHON общо 3 пациенти на възраст от 9 до 11 години и 27 пациенти на възраст от 12 до 17 години приемат идебенон в доза 900 mg/ден за не повече от 33 месеца.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Храната увеличава бионаличността на идебенон приблизително 5 до 7 пъти и поради това Рахоне винаги трябва да се прилага с храна. Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат.

Идебенон се абсорбира бързо след перорално приложение на Рахоне. При многократно приложение максималните плазмени концентрации на идебенон се достигат средно в рамките на 1 час (медиана на диапазона 0,67 h: 0,33-2,00 h).

### Разпределение

Експерименталните данни показват, че идебенон преминава кръвно-мозъчната бариера и се разпределя в значими концентрации в мозъчната тъкан. След перорално приложение във вътречната течност се откриват фармакологично значими концентрации на идебенон.



## Биотрансформация

Метаболизмът се осъществява чрез окислително скъсяване на страничната верига и чрез редукция на хиноновия пръстен и конюгация с глюкурониди и сулфати. Идебенон показва висок метаболизъм при първо преминаване, което води до образуване на конюгати на идебенон (глюкурониди и сулфати (IDE-C)) и метаболитите от фаза I QS10, QS6 и QS4, както и на техните съответни метаболити от фаза II (глюкурониди и сулфати (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Основните метаболити в плазмата са IDE-C и QS4+QS4-C.

## Елиминиране

Поради високия ефект на първото преминаване плазмените концентрации на идебенон по принцип могат да се измерят само до 6 часа след перорално приложение на Raxone 750 mg като единична перорална доза или след многократно (14 дни) приложение на дози три пъти дневно. Основният път на елиминиране е метаболизмът, като по-голямата част от дозата се екскретира чрез бъбреците под формата на метаболити. След единична или многократно перорална доза Raxone 750 mg, присъстващите в най-голяма степен метаболити на идебенон в урината, са QS4+QS4-C, които съставляват средно между 49,3% и 68,3% от общата приложена доза. QS6+QS6 съставляват от 6,45% до 9,46%, докато QS10+QS10-C и IDE+IDE-C са близо 1% или по-малко.

## Линейност/нелинейност

Във фармакокинетични проучвания фаза I е наблюдавано пропорционално нарастване на плазмените концентрации на идебенон за дози от 150 mg до 1050 mg. Нито идебенон, нито неговите метаболити показват зависима от времето фармакокинетика.

## Чернодробно или бъбречно увреждане

Липсват данни при тези популации.

## Педиатрична популация

Въпреки че опитът от клинични изпитвания при педиатричната популация с LHON е ограничен до пациенти на възраст 14 години и по-големи, фармакокинетичните данни от популационни фармакокинетични проучвания, обхващащи педиатрични пациенти с атаксия на Friedreich на възраст 8 години и по-големи, не разкриват значителни разлики във фармакокинетиката на идебенон.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Кроскармелоза натрий  
Повидон K25

Магнезиев стеарат  
Силициев диоксид, колоиден безводен

#### Филмово покритие

Макрогол 3350  
Поли (винилов алкохол)  
Талк  
Титанов диоксид  
Сънсет жълто FCF (E110)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

5 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от бял полиетилен с висока плътност, с бели полипропиленови, защитени от деца, защитени от отваряне капачки на винт, съдържащи 180 филмирани таблетки.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH  
Marie-Curie Strasse 8  
79539 Lörrach  
Германия  
тел.: +49 (0) 7621 1690 200

имейл: [office@santhera.com](mailto:office@santhera.com)

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1020/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване : 8 септември 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 6 август 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): с оглед да се изследва допълнително безопасността при лечение на пациенти с LHON, ПРУ трябва да генерира данни въз основа на одобрен протокол от регистър на лекарствената експозиция при пациенти, на които се предписва Raхone за лечение на LHON в клиничната практика. Регистърът трябва да се използва и за генериране на данни относно дългосрочната ефективност.</p>	<p>Докладите трябва да се представят в момента на годишните преценки.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНИ ОПАКОВКИ/ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ОТ HDPE**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Raxone 150 mg филмирани таблетки  
идебенон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg идебенон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и сънсет жълто FCF (E110). **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1020/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Raxone 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор на вторичната опаковка

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}, ако е приложимо на национално равнище

Неприложимо за вторичната опаковка.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Raxone 150 mg филмирани таблетки** идебенон (idebenone)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Raxone и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Raxone
3. Как да приемате Raxone
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Raxone
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Raxone и за какво се използва**

Raxone съдържа вещество, наречено идебенон.

Идебенон се използва за лечение на зрително увреждане при възрастни и юноши със заболяване на очите, наречено наследствена оптична невропатия на Лебер (LHON).

- Този очен проблем е наследствен — предава се в семейството.
- Причинява се от проблем в гените (наречен „генетична мутация“), който засяга способността на клетките в окоото да произвеждат енергията, от която се нуждаят, за да работят нормално, така че те стават неактивни.
- LHON може да доведе до загуба на зрение поради неактивността на клетките, отговорни за зрението.

Лечението с Raxone може да възстанови способността на клетките да произвеждат енергия и така да позволи на неактивните клетки на очите отново да заработят. Това може да доведе до известно подобрене на изгубеното зрение.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Raxone**

##### **Не приемайте Raxone**

- ако сте алергични към идебенон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Raxone, ако:

- страдате от проблеми на кръвта, черния дроб или бъбреците.

#### Промяна на цвета на урината

Рахоне може да направи урината червеникаво-кафява. Тази промяна на цвета е безвредна — не означава, че Вашето лечение трябва да бъде променено. Въпреки това промяната на цвета може да означава, че имате проблеми с бъбреците или пикочния мехур.

- Кажете на Вашия лекар, ако цветът на урината се промени
- Той може да направи изследване на урината, за да се увери, че промяната на цвета не прикрива други проблеми.

#### **Изследвания**

Лекарят ще проверява зрението Ви, преди да започнете да приемате това лекарство и след това при редовните визити, докато го приемате.

#### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се използва при деца. Причината е, че не е известно дали е безопасна употребата на Рахоне и дали действа при пациенти на възраст под 12 години.

#### **Други лекарства и Рахоне**

Възможно е някои лекарства да взаимодействат с Рахоне. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, особено някое от следните:

- антихистамини за лечение на алергии (астемизол, терфенадин)
- за лечение на киселини (цизаприд)
- за лечение на мускулни и говорни тикове, свързани със синдрома на Турет (пимозид)
- за лечение на нарушения на сърдечния ритъм (хинидин)
- за лечение на мигрена (дихидроерготамин, ерготамин)
- за упойка, така наречените „анестетици“ (алфентанил)
- за лечение на възпаление при ревматоиден артрит и псориазис (циклоспорин)
- за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган (сиролимус, такролимус)
- за лечение на силна болка, така наречените „опиоиди“ (фентанил)

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- Вашият лекар ще предпише Рахоне само ако ползите от лечението са по-големи от рисковете за плода.
- Рахоне може да премине в кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали да спрете кърменето, или да прекратите приема на лекарството. Ще се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползата от лекарството за Вас.

#### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Рахоне да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

#### **Рахоне съдържа лактоза и сънсет жълто (E110)**

- Рахоне съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.
- Рахоне съдържа оцветител, наречен „сънсет жълто“ (наричан също E110). Той може да предизвика алергични реакции.

### **3. Как да приемате Рахоне**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза е 2 таблетки три пъти дневно — общо 6 таблетки дневно.

### **Как да приемате това лекарство**

- Приемайте таблетките с храна — това помага по-голямо количество от лекарството да премине от стомаха в кръвта.
- Гълтайте таблетките цели, с чаша течност.
- Не чупете или дъвчете таблетките.
- Приемайте таблетките по едно и също време всеки ден. Например сутрин със закуската, с обяда в средата на деня или с вечерята вечер.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Raxone**

Ако сте приели повече от необходимата доза Raxone, незабавно говорете с Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете Raxone**

Ако сте пропуснали да приемете доза, прескочете пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Raxone**

Говорете с Вашия лекар, преди да спрете приема на това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При прием на това лекарство могат да възникнат следните нежелани реакции:

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- назофарингит (настинка)
- кашлица

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- диария (лека до умерена степен, което обикновено не изисква прекратяване на лечението)
- болки в гърба

**С неизвестна честота** (честотата не може да бъде оценена от наличните данни):

- бронхит
- промени в кръвните изследвания: ниско ниво на бели кръвни клетки или ниско ниво на червени кръвни клетки, или ниско ниво на тромбоцити
- повишен холестерол или мазнини в кръвта — установено чрез изследвания
- припадъци, чувство на объркване, виждане или чуване на неща, които не съществуват (халюцинации), чувство на вълнение, движения, които не можете да контролирате, склонност към скитничество, усещане за замаяване, главоболие, усещане за безпокойство, замаяност и неспособност за нормално осъществяване на действия или мислене
- гадене, повръщане, загуба на апетит, лошо храносмилане
- високи нива на някои чернодробни ензими в организма, което означава, че имате чернодробни проблеми — показано чрез изследвания, високи нива на „билирубин“ — това може да доведе до пожълтяване на кожата или бялото на очите, хепатит
- обрив, сърбеж
- болки в крайниците
- високи нива на азот в кръвта — показано чрез изследвания, промяна на цвета на урината

- общо неразположение

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Рахоне**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Рахоне**

- Активното вещество е идебенон. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg идебенон.
- Другите съставки са:  
ядро на таблетката: лактоза монохидрат, целулоза микрокристална, кроскармелоза натрий, повидон K25, магнезиев стеарат и силициев диоксид колоиден, безводен.  
филмово покритие на таблетката: макрогол, поли (винилов алкохол), талк, титанов диоксид, сънсет жълто (E110).

#### **Как изглежда Рахон и какво съдържа опаковката**

- Филмираните таблетки Рахоне са оранжеви, кръгли таблетки с диаметър 10 mm, гравирани с логото на Santhera от едната страна и със „150“ от другата страна.
- Рахоне се предлага в бели, пластмасови бутилки. Всяка бутилка съдържа 180 таблетки.

#### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH  
Marie-Curie Strasse 8  
79539 Lörrach  
Германия  
тел.: +49 (0) 7621 1690 200

имейл: office@santhera.com

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.