

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Raxone 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje idebenonum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 46 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 0,23 mg oranžové žlutí (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 10 mm s vyraženým logem společnosti Santhera na jedné straně a číslicí 150 na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Raxone je indikován k léčbě poruch zraku u dospívajících a dospělých pacientů s Leberovou hereditární optickou neuropatií (LHON) (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a měla by probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s LHON.

#### Dávkování

Doporučená dávka idebenonu je 900 mg/den (300 mg třikrát denně).

Z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici žádné údaje o nepřetržitém užívání idebenonu po dobu delší než 6 měsíců.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není v rámci léčby LHON nutná úprava dávkování.

##### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyli zkoumáni. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Raxone u pacientů mladších 12 let, kteří trpí LHON, dosud nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze stanovit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Potahované tablety Raxone se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tablety se nemají drtit nebo žvýkat. Přípravek Raxone má být podáván s jídlem, protože jídlo zvyšuje biologickou dostupnost idebenonu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledování

Pacienti mají být pravidelně sledováni v rámci místní klinické praxe.

#### Porucha funkce jater nebo ledvin

U této skupiny pacientů nejsou k dispozici žádné údaje. Proto je třeba při předepisování přípravku Raxone u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin postupovat s opatrností.

#### Chromaturie

Metabolity idebenonu jsou barevné a mohou způsobit chromaturii, tj. - červenohnědé zbarvení moči. Tento účinek je neškodný, není spojován s hematurií a nevyžaduje úpravu dávkování ani přerušení léčby. Je nutné postupovat s opatrností a zajistit, aby chromaturie nevedla k přehlížení změn v barvě moči z jiných důvodů (např. kvůli poruše funkce ledvin nebo krve).

#### Laktóza

Přípravek Raxone obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají přípravek Raxone užívat.

#### Oranžová žluť

Přípravek Raxone obsahuje oranžovou žluť (E110), která může vyvolat alergickou reakci.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Z údajů ze studií *in vitro* vyplývá, že idebenon a jeho metabolit QS10 v koncentracích, jež jsou z klinického hlediska relevantní, nemají vliv na systémovou inhibici izoformy cytochromu P450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Dále nebyla zaznamenána indukce CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Idebenon je mírný inhibitor CYP3A4 *in vivo*. Data ze studie lékových interakcí u 32 zdravých dobrovolníků naznačují, že první den perorálního podání 300 mg idebenonu 3krát denně nedošlo ke změnám metabolismu midazolamu, jež je substrátem CYP3A4, při souběžném podání obou přípravků. Po opakovaném podávání se zvýšily hodnoty  $C_{max}$  a AUC pro midazolam o 28 % a 34 % v daném pořadí, když byl midazolam podáván v kombinaci se 300 mg idebenonu 3krát denně. Proto podávání substrátů CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je alfentanil, astemizol,

terfenadin, cisaprid, cyklosporin, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus nebo námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin) pacientům užívajícím idebenon vyžaduje opatrnost.

Idebenon může inhibovat P-glykoprotein (P-gp) s možným zvýšením expozice např. dabigatran-etexilátu, digoxinu nebo aliskirenu. Idebenon není substrátem pro P-gp *in vitro*.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Bezpečnost použití idebenonu u těhotných žen nebyla stanovena. Ze studií na zvířatech nevyplývá přímý nebo nepřímý škodlivý účinek s ohledem na reprodukční toxicitu. Idebenon má být podáván těhotným ženám nebo ženám ve fertilním věku s pravděpodobným otěhotněním pouze v případě, že přínos terapeutického účinku převažuje nad jakýmkoliv možnými riziky.

##### Kojení

Studie u potkanů prokázaly, že idebenon se vylučuje do mateřského mléka. Proto je nutné učinit rozhodnutí, zda přestat kojit, anebo přerušit léčbu, s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

##### Fertilita

Údaje o vlivu expozice idebenonu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Raxone nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí reakce na idebenon patří lehký až středně závažný průjem (obvykle nevyžaduje přerušeni léčby), nazofaryngitida, kašel a bolest zad.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v rámci klinických studií u pacientů s LHON nebo v jiných indikacích hlášené po uvedení na trh. Seskupení podle četnosti jsou definována následovně: velmi časté ( $\geq 1$  z 10), časté ( $\geq 1$  ze 100 až  $< 1$  z 10), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových soustav</b>	<b>Preferovaný název</b>	<b>Četnost</b>
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Bronchitida	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, anémie, leukocytopenie, trombocytopenie, neutropenie	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů v krvi	Není známo
Poruchy nervového systému	Záchvaty, delirium, halucinace, agitovanost, dyskineze, hyperkineze, poriomanie, závrať, bolest hlavy, neklid, stupor	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté

Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Nauzea, zvracení, anorexie, dyspepsie	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, hepatitida	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, svědění	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Časté
	Bolest končetin	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Azotemie, chromaturie	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Malátnost	Není známo

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

V rámci studie RHODOS nebyl hlášen žádný případ předávkování. V klinických studiích byly podávány dávky až 2 250 mg/den s bezpečnostním profilem, který se shodoval s bezpečnostním profilem uvedeným v bodě 4.8.

Proti idebenonu neexistuje žádné specifické antidotum. V případě potřeby má být zajištěna podpůrná symptomatická léčba.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, Jiná psychostimulancia a nootropika;  
ATC kód: N06BX13

Idebenon, benzochinon s krátkým řetězcem, je antioxidant, který v experimentálních podmínkách deficiencie komplexu I umožňuje přenos elektronů přímo do komplexu III mitochondriálního elektronového transportního řetězce, a tím obchází komplex I a obnovuje tvorbu buněčné energie (ATP). Podobně u LHON idebenon přenáší elektrony přímo do komplexu III mitochondriálního elektronového transportního řetězce, a tím obchází komplex I, který je postižen všemi třemi primárními mutacemi mitochondriální DNA zodpovědnými za LHON, a obnovuje tvorbu ATP v buňce.

Na základě tohoto biochemického působení může u pacientů s LHON idebenon reaktivovat živé, avšak neaktivní retinální gangliové buňky (RGC). V závislosti na době, která uplynula od výskytu příznaků, a na podílu poškozených retinálních gangliových buněk může idebenon vést k obnovení zraku u pacientů se ztrátou zraku.

Klinická bezpečnost a účinnost idebenonu u pacientů s LHON byla zkoumána v jedné dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii (RHODOS).

Do studie RHODOS bylo zařazeno celkem 85 pacientů s LHON ve věku od 14 do 66 let s kteroukoli ze 3 primárních mutací mtDNA (G11778A, G3460A nebo T14484C) a dobou trvání onemocnění nejvýše 5 let. Pacienti užívali buď přípravek Raxone 900 mg/den nebo placebo po dobu 24 týdnů (6 měsíců). Přípravek Raxone byl podáván s jídlem ve třech denních dávkách po 300 mg.

Primární cílový ukazatel „nejlepší obnova zrakové ostrosti“ byl definován jako výsledek u jednoho oka s nejlepším zlepšením zrakové ostrosti podle tabulek ETDRS od zahájení studie do 24. týdne. Hlavní sekundární cílový ukazatel „změna nejlepší zrakové ostrosti“ byl měřen jako rozdíl mezi nejlepší zrakovou ostroť buď na pravé, nebo na levé oko ve 24. týdnu studie ve srovnání s hodnotami na počátku studie (Tabulka 1).

**Tabulka 1: RHODOS: Nejlepší zlepšení zrakové ostrosti a změna hodnoty nejlepší zrakové ostrosti od zahájení studie do 24. týdne**

Cílový ukazatel (ITT)	Raxone (n=53)	Placebo (n=29)
Primární cílový ukazatel: Nejlepší zlepšení zrakové ostrosti (průměrná hodnota ± SE; 95 % CI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064; 3 písmena (-0,184; 0,055) p=0,291	
Hlavní sekundární cílový ukazatel: Změna nejlepší zrakové ostrosti (průměrná hodnota ± SE; 95 % CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120; 6 písmen (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analýzy na základě smíšeného modelu opakovaných měření

U jednoho pacienta v placebo skupině byla na počátku studie zaznamenána trvalá spontánní obnova zraku. Po vyřazení tohoto pacienta bylo dosaženo podobných výsledků jako v ITT populaci. Podle očekávání byl rozdíl ve skupině léčené idebenonem oproti skupině léčené placebem výraznější.

Předběžná analýza v rámci studie RHODOS stanovila podíl pacientů s počáteční zrakovou ostroť ≤ 0,5 logMAR na jednom oku, u kterých došlo ke zhoršení zrakové ostrosti, na ≥ 1,0 logMAR. V této malé podskupině pacientů (n=8) došlo u 0 ze 6 pacientů ve skupině léčené idebenonem ke zhoršení na ≥ 1,0 logMAR, zatímco v placebo skupině došlo k tomuto zhoršení u 2 ze 2 pacientů.

V observační navazující studii při jedné návštěvě v rámci studie RHODOS bylo hodnocení zrakové ostrosti u 58 pacientů provedeno v průměru za 131 týdnů od ukončení léčby, z čehož vyplývá, že účinek přípravku Raxone může přetrvávat.

Post-hoc analýza reakce na léčbu byla provedena v rámci studie RHODOS hodnotící podíly pacientů s klinicky relevantní obnovou zrakové ostrosti na alespoň jednom oku od počátku studie, která je definována jako i) zlepšení zrakové ostrosti z neschopnosti přečíst jediné písmeno z tabulky ETDRS na schopnost přečíst alespoň pět písmen na schématu z tabulky ETDRS, nebo ii) zlepšení zrakové ostrosti o alespoň 10 písmen podle tabulky ETDRS. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2 včetně podpůrných údajů získaných od 62 pacientů s LHON, kteří přípravek Raxone užívali v rámci programu rozšířené dostupnosti, a od 94 neléčených pacientů v rámci průzkumu zaznamenaných případů.

**Tabulka 2: Podíl pacientů s klinicky relevantním zlepšením zrakové ostrosti po 6 měsících od počátku studie**

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (n=53)	RHODOS placebo (n=29)
Pacienti, kteří reagovali na léčbu (n, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
<b>Program rozšířené dostupnosti a průzkum zaznamenaných případů</b>	<b>Program rozšířené dostupnosti – Raxone (n=62)</b>	<b>Průzkum zaznamenaných případů – neléčení (n=94)</b>
Pacienti, kteří reagovali na léčbu (n, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Ve skupině EAP v rámci programu rozšířené dostupnosti se podíl pacientů, kteří reagovali na léčbu, zvyšoval s délkou trvání léčby, a to z 19 ze 62 pacientů (30,6 %) 6 měsíců od zahájení léčby na 17 z 47 pacientů (36,2 %) 12 měsíců od zahájení léčby.

### Pediatrická populace

V klinických studiích Friedreichovy ataxie užívalo idebenon v dávce  $\geq 900$  mg/den po dobu až 42 měsíců 32 pacientů ve věku 8 až 11 let a 91 pacientů ve věku 12 až 17 let.

Ve studii RHODOS a v rámci programu rozšířené dostupnosti u pacientů s LHON užívali idebenon v dávce 900 mg/den po dobu až 33 měsíců celkem 3 pacienti ve věku 9 až 11 let a 27 pacientů ve věku 12 až 17 let.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Jídlo zvyšuje biologickou dostupnost idebenonu přibližně 5-7krát, proto má být přípravek Raxone vždy podáván s jídlem. Tablety se nesmí drtit ani žvýkat.

Po perorálním podání přípravku Raxone se idebenon rychle vstřebává. Při opakovaném podání je maximální koncentrace idebenonu v plazmě dosaženo v průměru za hodinu (střední doba 0,67 hod., rozmezí: 0,33-2,00 hod.). Ve farmakokinetických studiích fáze I bylo zaznamenáno proporcionální zvýšení plazmatické koncentrace idebenonu u dávek od 150 do 1 050 mg. U idebenonu ani jeho metabolitů nebyla zjištěna farmakokinetika závislá na čase.

### Distribuce

Z experimentálních údajů nevyplývá, že by idebenon procházel - hematoencefalickou bariérou a že by byl v mozkové tkáni distribuován ve významných koncentracích. Po perorálním podání lze v komorové vodě oka zaznamenat farmakologicky relevantní koncentraci idebenonu.

### Biotransformace

Metabolismus probíhá prostřednictvím oxidativního zkracování vedlejšího řetězce, redukci chinonového kruhu a konjugací glukuronidů a sulfátů. Idebenon vykazuje vysokou míru metabolismu prvního průchodu vedoucí ke vzniku konjugátů idebenonu (glukuronidů a sulfátů (IDE-C)) a metabolitů fáze I QS10, QS6 a QS4 a jejich odpovídajících metabolitů fáze II (glukuronidů a sulfátů (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Hlavními metabolity v plazmě jsou IDE-C a QS4+QS4-C.

### Eliminace

Vzhledem k vysoké míře prvního průchodu byly plazmatické koncentrace idebenonu obecně měřitelné pouze do 6 hodin od perorálního podání 750 mg přípravku Raxone buď ve formě jedné dávky, nebo po opakovaném podání třikrát denně po dobu 14 dní. Hlavním způsobem eliminace je metabolismus a většina dávky se vylučuje ledvinami ve formě metabolitů. Po jedné dávce nebo opakovaných perorálních dávkách 750 mg přípravku Raxone byly hlavními metabolity idebenonu v moči QS4+QS4-C, které představovaly v průměru mezi 49,3 % a 68,3 % celkové podané dávky. QS6+QS6 představovaly 6,45 % až 9,46 %, zatímco koncentrace QS10+QS10-C a IDE+IDE-C se blížily 1 % nebo byly nižší.

## Porucha funkce jater nebo ledvin

U této skupiny pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

## Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že zkušenosti z klinických studií u dětí s LHON jsou omezeny na pacienty ve věku 14 let a starší, neodhalily farmakokinetické údaje od populací zařazených do farmakokinetických studií zahrnujících dětské pacienty s Friedreichovou ataxií ve věku 8 let a starších žádné významné rozdíly ve farmakokinetice idebenonu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon K25

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potahová vrstva tablety

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý

Oranžová žluť (E110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílé lahvičky z vysokohustotního polyethylenu s bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem opatřeným dětským bezpečnostním uzávěrem s garancí neporušeností obalu balení, které obsahují 180 potahovaných tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1020/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. září 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz přílohu I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 12 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

## **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
<p>Za účelem dalšího výzkumu přínosů přípravku Raxone při léčbě pacientů s LHON má držitel rozhodnutí o registraci provést a předložit výsledky z externí, anamnestické, kontrolované, otevřené intervenční studie hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku Raxone při léčbě pacientů s LHON včetně dlouhodobé léčby.</p>	<p>Průběžné zprávy mají být předkládány v době výročních hodnocení. Termín předložení závěrečné zprávy: 31. srpna 2020</p>
<p>S ohledem na další výzkum přínosů přípravku Raxone při léčbě pacientů s LHON má držitel rozhodnutí o registraci zachovat a rozšířit původní průzkum zaznamenaných případů, pokud jde o údaje zrakové ostrosti u pacientů s LHON, který bude sloužit jako externí kontrola v rámci otevřené studie.</p>	<p>Průběžné zprávy mají být předkládány v době výročních hodnocení. Termín předložení závěrečné zprávy: 31. srpna 2020</p>
<p>Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): za účelem další výzkumu přínosů přípravku Raxone při léčbě pacientů s LHON má držitel rozhodnutí o registraci na základě schváleného protokolu z registru expozice léčivému přípravku shromáždit údaje od pacientů, u nichž byl v rámci klinické praxe při léčbě LHON předepsán přípravek Raxone. Registr by měl být rovněž použit k získání údajů o dlouhodobé účinnosti.</p>	<p>Zprávy se předkládají v době výročních hodnocení.</p>
<p>Držitel rozhodnutí o registraci má sledovat pacienty zařazené do stávajícího programu rozšířené dostupnosti a předložit závěrečné výsledky.</p>	<p>Průběžné zprávy mají být předkládány v době výročních hodnocení. Termín předložení závěrečné zprávy: 31. srpna 2019</p>

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABÍČKA / HDPE LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Raxone 150 mg potahované tablety  
idebenonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje idebenonum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu a oranžová žlut' (E110). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

180 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1020/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Raxone 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Raxone 150 mg potahované tablety** idebenonum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Raxone a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Raxone užívat
3. Jak užívat přípravek Raxone
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Raxone uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Raxone a k čemu se používá**

Přípravek Raxone obsahuje léčivou látku idebenon.

Idebenon se používá k léčbě poruch zraku u dospívajících a dospělých pacientů s Leberovou hereditární optickou neuropatií (LHON).

- Tato oční vada je dědičná – to znamená, že se dědí v rodině.
- Je způsobena poruchou ve Vašich genech (zvanou „genetická mutace“), která ovlivňuje schopnost buněk oka vytvářet energii, již potřebují k běžnému fungování, a čímž se stávají neaktivními.
- LHON může v důsledku neaktivity buněk, které jsou odpovědné za zprostředkování vidění, vést ke ztrátě zraku.

Léčba přípravkem Raxone dokáže obnovit schopnost buněk vytvářet energii, a tím umožnit neaktivním buňkám oka znovu pracovat. To může vést ke zlepšení ztraceného zraku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Raxone užívat**

##### **Neužívejte přípravek Raxone:**

- jestliže jste alergický(á) na idebenon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Raxone se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- trpíte jakoukoliv poruchou funkce krve, jater nebo ledvin.

### Změna barvy moči

Přípravek Raxone může změnit barvu Vaší moči na - červenohnědou. Tato změna barvy je neškodná a neznamena nutnost změny Vaší léčby. Změna barvy však může znamenat, že trpíte onemocněním ledvin nebo močového měchýře.

- Pokud zaznamenáte změnu barvy moči, sdělte to svému lékaři.
- Lékař může provést vyšetření Vaší moči, aby se ujistil, že se za změnou barvy neskrývají jiné potíže.

### **Vyšetření**

Předtím, než začnete užívat tento přípravek, a poté během užívání přípravku Vám Váš lékař v rámci pravidelných návštěv provede vyšetření zraku.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek se nemá používat u dětí. Důvodem je to, že není dosud známo, zda je přípravek Raxone bezpečný nebo zda účinkuje u pacientů mladších 12 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Raxone**

U některých přípravků může docházet k interakcím s přípravkem Raxone. Informujte svého lékaře, pokud užíváte, užíval(a) jste v minulosti nebo byste mohl(a) užívat jiné léčivé přípravky, především některý z následujících:

- antihistaminika k léčbě alergií (astemizol, terfenadin)
- k léčbě pálení žáhy (cisaprid)
- k léčbě svalových a řečových tiků v souvislosti s Tourettovým syndromem (pimozid)
- k léčbě poruch srdečního rytmu (chinidin)
- k léčbě migrény (dihydroergotamin, ergotamin)
- k vyvolání narkózy, tak zvaná „anestetika“ (alfetamil)
- k léčbě zánětů při revmatoidní artritidě a lupénce (cyklosporin)
- k prevenci odvržení orgánového transplantátu (sirolimus, takrolimus)
- k léčbě silné bolesti, tak zvané „opioidy“ (fentanyl).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Váš lékař Vám předepíše přípravek Raxone pouze v případě, převažují-li přínosy léčby nad jejími riziky pro nenarozené dítě.
- Přípravek Raxone může pronikat do mateřského mléka. Pokud kojíte, Váš lékař Vám poradí, zda přestat kojít, anebo zda přerušit užívání přípravku, a to s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy přípravku pro Vás.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nepředpokládá se, že by přípravek Raxone ovlivňoval Vaši schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **Přípravek Raxone obsahuje laktózu a oranžovou žlut' (E110)**

- Přípravek Raxone obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete užívat tento léčivý přípravek.
- Přípravek Raxone obsahuje barvivo oranžovou žlut' (E110). To může způsobit závažné alergické reakce.

## **3. Jak užívat přípravek Raxone**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství užívat**

Doporučená dávka jsou 2 tablety třikrát denně - celkem tedy 6 tablet denně.

### **Užívání tohoto přípravku**

- Tablety užívejte s jídlem. To usnadní průnik většího množství přípravku ze žaludku do krve.
- Tablety polkněte celé a zapijte je sklenicí tekutiny.
- Tablety nedrťte ani nekousejte.
- Užívejte tablety každý den ve stejnou dobu. Například ráno při snídani, v poledne s obědem a večer s večeří.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Raxone, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Raxone, než jste měl(a), ihned se poraďte se svým lékařem.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Raxone**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vynechanou dávku vynechejte. Další dávku přípravku užíjte v obvyklý čas.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Raxone**

Předtím, než tento přípravek přestanete užívat, se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. V souvislosti s užíváním tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- nazofaryngitida (zánět nosu a hltanu, tj. nachlazení)
- kašel

**Časté** (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- průjem (lehký až středně závažný, obvykle nevyžaduje přerušování léčby)
- bolest zad

**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):

- bronchitida (zánět průdušek)
- změny výsledků krevních testů: nízká hladina bílých krvinek, nízká hladina červených krvinek nebo nízká hladina krevních destiček
- zvýšená hladina cholesterolu nebo tuku v krvi – na základě vyšetření
- záchvaty, pocit zmatenosti, vidění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné (halucinace), pocit rozrušení, pohyby, které nedokážete ovládnout, sklon ztrácet pozornost, pocit závratí, bolest hlavy, pocit neklidu, ztráta energie
- pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest břicha
- vysoké hladiny některých jaterních enzymů v těle, což znamená, že trpíte onemocněním jater – na základě vyšetření, vysoká hladina „bilirubinu“ – může způsobit zežloutnutí kůže a očního bělma, hepatitida (zánět jater)
- vyrážka, svědění
- bolest končetin
- vysoká hladina dusíku v krvi – na základě vyšetření, změna barvy moči
- celkový pocit nevolnosti

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Raxone uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nežívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Raxone obsahuje

- Léčivou látkou je idebenonum. Jedna potahovaná tableta obsahuje idebenonum 150 mg.
- Dalšími složkami jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, povidon K25, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý.  
Potahová vrstva tablety: makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý, oranžová žluť (E110).

### Jak přípravek Raxone vypadá a co obsahuje toto balení

- Potahovaná tableta přípravku Raxone je oranžová, kulatá o průměru 10 mm a s vyraženým logem společnosti Santhera na jedné straně a číslicí 150 na druhé straně.
- Přípravek Raxone je dodáván v bílých plastových lahvičkách. Jedna lahvička obsahuje 180 tablet.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete také odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.