

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Raxone 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idebenona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 46 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,23 mg boje *sunset yellow* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta promjera 10 mm, s utisnutim Santhera logom s jedne strane i oznakom "150" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Raxone je indiciran za liječenje oštećenja vida u adolescenata i odraslih bolesnika s Leberovom nasljednom optičkom neuropatijom (engl. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju LHON-a.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 900 mg idebenona na dan (300 mg, 3 puta na dan).

Podaci vezani uz kontinuirano liječenje idebenonom dulje od 6 mjeseci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja nisu dostupni.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze za liječenje LHON-a u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Lijek nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Savjetuje se oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Raxone u bolesnika s LHON-om mlađih od 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Raxone filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom. Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati. Raxone treba uzimati s hranom budući da hrana povećava bioraspoloživost idebenona.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza kod primjene

Praćenje

Bolesnike treba redovito pratiti u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka za ove populacije. Stoga, lijek Raxone treba oprezno propisivati bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Kromaturija

Metaboliti idebenona su obojani i mogu uzrokovati kromaturiju, odnosno obojati urin u crvenkasto-smeđu boju. Taj učinak je bezopasan i nije povezan s hematurijom, te ne zahtijeva prilagodbu doze niti prekid liječenja. Potreban je oprez kako bi se osiguralo da kromaturija ne zamaskira promjene boje nastale uslijed drugih razloga (primjerice poremećaja bubrega ili krvi).

Laktoza

Raxone sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati Raxone.

Boja sunset yellow

Raxone sadrži boju *sunset yellow* (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci prikupljeni *in vitro* ispitivanjima pokazuju da idebenon i njegov metabolit QS10 ne uzrokuju sistemsku inhibiciju izoformi citokroma P450: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 u klinički relevantnim koncentracijama idebenona ili QS10. Nadalje, nije uočena indukcija CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vivo, idebenon je blagi inhibitor citokroma CYP3A4. Podaci iz ispitivanja interakcija lijekova u 32 zdrava dobrovoljca pokazuju da prvog dana peroralne primjene 300 mg idebenona tri puta na dan, metabolizam midazolama, supstrata CYP3A4, nije bio izmijenjen kada su oba lijeka bila primijenjena zajedno. Nakon ponovljene primjene C_{max} i AUC midazolama povećali su se za 28% odnosno 34%, kada je midazolam primijenjen u kombinaciji s 300 mg idebenona tri puta na dan. Stoga je supstrate CYP3A4 za koje je poznato da imaju uzak terapijski indeks, kao što su alfentanil, astemizol,

terfenadin, cisaprid, ciklosporin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju idebenon.

Idebenon može inhibirati P-glikoprotein (p-gp) s mogućim povećanjima u izloženosti, primjerice dabigatraneteksilat, digoksinu ili aliskirenu. Idebenon nije substrat za p-gp *in vitro*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene idebenona u trudnica nije utvrđena. Ispitivanja provedena u životinja ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost. Idebenon se smije primjenjivati u trudnica ili žena reproduktivne dobi koje mogu zatrudnjeti samo ako se smatra da korist terapijskog djelovanja nadmašuje bilo kakav potencijalan rizik.

Dojenje

Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da se idebenon izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je nužno odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima izloženosti idebenonu na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Raxone ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave idebenona bile su blagi do umjereni proljev (najčešće nije zahtijevao prekid liječenja), nazofaringitis, kašalj i bol u leđima.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s LHON-om ili uslijed primjene nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u drugim indikacijama navedene su u tabličnom prikazu. Učestalost nuspojava je klasificirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Vrlo često
	Bronhitis	Nepoznato
Poremećaji krvnog i limfnog sustava	Agranulocitoza, anemija, leukocitopenija, trombocitopenija, neutropenija	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povišen kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Napadaj, delirij, halucinacije, agitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, omaglica, glavobolja, nemir, stupor	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Vrlo često

Gastrointestinalni poremećaji	Proljev	Često
	Mučnina, povraćanje, anoreksija, dispepsija	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Povišena alanin aminotransferaza, povišena asparatna aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza, povišen bilirubin u krvi, hepatitis	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
	Bol u udovima	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnih putova	Azotemija, kromaturija	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Malaksalost	Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Na temelju ispitivanja RHODOS nisu zaprimljeni izvještaji o predoziranju. Doze do 2250 mg/dan primijenjene su u kliničkim ispitivanjima, pokazujući sigurnosni profil koji je u skladu s profilom prijavljenim u dijelu 4.8.

Ne postoji specifičan antidot za idebenon. Kada je to potrebno, treba primijeniti potpuno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, Ostali psihostimulansi i nootropici;
ATK oznaka: N06BX13

Idebenon, benzokinon kratkog lanca, je antioksidans za kojeg se pretpostavlja da je sposoban za prijenos elektrona izravno u kompleks III mitohondrijskog lanca prijenosa elektrona, te tako zaobilazi kompleks I i uspostavlja stvaranje stanične energije (ATP-a) u eksperimentalnim uvjetima nedostatka kompleksa I. Slično tomu, u slučaju LHON-a idebenon može prenijeti elektrone izravno u kompleks III lanca prijenosa elektrona, te tako zaobilazi kompleks I na kojeg utječu sve tri primarne mutacije mtDNK koje uzrokuju LHON, i uspostaviti stvaranje staničnog ATP-a.

Sukladno ovom biokemijskom načinu djelovanja, idebenon može ponovno aktivirati vijabilne, no neaktivne retinalne ganglijske stanice u bolesnika s LHON-om. Ovisno o vremenu od nastupa simptoma i udjelu već zahvaćenih retinalnih ganglijskih stanica, idebenon može potaknuti oporavak vida u bolesnika koji su iskusili gubitak vida.

Klinička sigurnost i djelotvornost idebenona u liječenju LHON-a ocijenjeni su u jednom dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju (RHODOS).

U ispitivanje RHODOS bilo je uključeno ukupno 85 bolesnika s LHON-om, u dobi od 14 do 66 godina, s bilo kojom od 3 primarne mutacije mtDNK (G11778A, G3460A ili T14484C) i trajanjem bolesti ne duljim od 5 godina. Bolesnici su primili 900 mg/dan lijeka Raxone ili placebo tijekom razdoblja od 24 tjedna (6 mjeseci). Raxone se primjenjivao kao doza od 300 mg 3 puta dnevno, a svaka se doza primjenjivala uz obrok.

Primarna mjera ishoda "najbolji oporavak oštine vida" definirana je kao rezultat oka koje je imalo najpozitivnije poboljšanje u oštini vida od početne vrijednosti do 24. tjedna mjereno primjenom ETDRS ploče. Glavna sekundarna mjera ishoda "promjena u najboljoj oštini vida" izmjerena je kao razlika između najbolje oštine vida bilo lijevog ili desnog oka u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (Tablica 1).

Tablica 1: RHODOS: Najbolji oporavak oštine vida i promjena u najboljoj oštini vida od početne vrijednosti do 24. tjedna

Mjera ishoda (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Primarna mjera ishoda: Najbolji oporavak oštine vida (srednja vrijednost ± SE; 95%CI)	logMAR -0,135 ± 0,041 logMAR -0,064, 3 slova (-0,184; 0,055) p=0,291	logMAR -0,071 ± 0,053
Glavna sekundarna mjera ishoda: Promjena u najboljoj oštini vida (srednja vrijednost ± SE; 95%CI)	logMAR -0,035 ± 0,046 logMAR -0,120, 6 slova (-0,255; 0,014) p=0,078	logMAR 0,085 ± 0,060

Analiza u skladu s mješovitim modelom ponovljenih mjerenja

Jedan bolesnik iz skupine koja je primala placebo imao je u tijeku, spontani oporavak vida na početku ispitivanja. Isključenje ovog bolesnika imalo je za posljedicu slične rezultate kao i u ITT populaciji; kao što se moglo i očekivati, razlika između idebenona i placeba bila je neznatno veća.

Unaprijed određenom analizom u ispitivanju RHODOS utvrđen je udio bolesnika s okom čija se oština vida pogoršala od početne vrijednosti od $\leq 0,5$ logMAR na $\geq 1,0$ logMAR. U ovoj maloj podskupini bolesnika (n=8), 0 od 6 bolesnika u skupini koja je primala idebenon imalo je pogoršanje na $\geq 1,0$ logMAR pri čemu su 2 od 2 bolesnika u skupini koja je primala placebo imala takvo pogoršanje.

U opservacijskom ispitivanju praćenja nakon RHODOS-a, temeljenom na jednom posjetu, određivanja oštine vida u 58 bolesnika prikupljena u prosjeku 131 tjedan nakon prekida liječenja ukazuju da učinak lijeka Raxone može biti održan.

Post-hoc analiza bolesnika koji su odgovorili na liječenje provedena je u ispitivanju RHODOS pri čemu je procijenjen udio bolesnika koji su imali klinički relevantan oporavak oštine vida u odnosu na početnu vrijednost u najmanje jednom oku, što je definirano kao: (i) poboljšanje oštine vida od nemogućnosti čitanja nijednog slova do mogućnosti čitanja najmanje 5 slova s ETDRS ploče; ili (ii) poboljšanje oštine vida za najmanje 10 slova na ETDRS ploči. Rezultati su prikazani u Tablici 2. i uključuju potporne podatke prikupljene od 62 bolesnika s LHON-om koji su primjenjivali Raxone u programu proširenog pristupa (engl. *Expanded Access Programme*, EAP) i od 94 neliječena bolesnika u ispitivanju evidencije slučajeva (engl. *Case Record Survey*, CRS).

Tablica 2: Udio bolesnika s klinički relevantnim oporavkom oštine vida nakon 6 mjeseci od početne vrijednosti

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP i CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-neliječeni (N=94)
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

U programu proširenog pristupa broj bolesnika koji su odgovorili na liječenje povećao se sukladno duljem trajanju liječenja, i to s 19 od 62 bolesnika (30,6%) u 6. mjesecu na 17 od 47 bolesnika (36,2%) u 12. mjesecu.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima Friedreichove ataksije, 32 bolesnika u dobi između 8 i 11 godina te 91 bolesnik u dobi između 12 i 17 godina primili su idebenon u dozi od ≥ 900 mg/dan tijekom razdoblja od najviše 42 mjeseca.

U ispitivanjima RHODOS i EAP u bolesnika s LHON-om, ukupno 3 bolesnika u dobi između 9 i 11 godina te 27 bolesnika u dobi između 12 i 17 godina primilo je idebenon u dozi od ≥ 900 mg/dan tijekom razdoblja od najviše 33 mjeseca.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Hrana povećava bioraspoloživost idebenona za otprilike 5-7 puta te se stoga Raxone treba uvijek primjenjivati s hranom. Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati.

Nakon peroralne primjene lijeka Raxone, idebenon se brzo apsorbira. U slučaju ponovljenog doziranja, maksimalne koncentracije idebenona u plazmi postižu se u prosjeku unutar 1 sata (medijan 0,67 sati, raspon: 0,33-2,00 sata). U farmakokinetičkim ispitivanjima faze I, proporcionalna povećanja u koncentracijama idebenona u plazmi opažena su za doze od 150 mg do 1050 mg. Ni idebenon niti njegovi metaboliti nisu pokazali farmakokinetiku ovisnu o vremenu.

Distribucija

Eksperimentalni podaci pokazuju da idebenon prolazi barijeru krv-mozak i da se distribuira u značajnim koncentracijama u cerebralno tkivo. Nakon peroralne primjene, u očnoj vodici mogu se otkriti farmakološki relevantne koncentracije idebenona.

Biotransformacija

Metabolizam se odvija putem oksidativnog skraćivanja bočnog lanca te redukcijom kinonskog prstena i konjugacijom u glukuronide i sulfate. Idebenon je pokazao visoki metabolizam prvog prolaza koji je rezultirao konjugatima idebenona (glukuronidima i sulfatima (IDE-C)) i metabolitima faze I QS10, QS6 i QS4 kao i njihovim odgovarajućim metabolitima faze II (glukuronidi i sulfati (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Glavni metaboliti u plazmi su IDE-C i QS4+QS4-C.

Eliminacija

Uslijed visokog učinka prvog prolaza, koncentracije idebenona u plazmi bile su uglavnom mjerljive samo do 6 sati nakon peroralne primjene 750 mg lijeka Raxone, koji se primijenio kao jednokratna oralna doza ili nakon ponovljenog (14 dana) doziranja tri puta na dan. Glavni put eliminacije je metabolizam, pri čemu se većina doze izlučuje putem bubrega u obliku metabolita. Nakon jednokratne ili ponovljene oralne doze od 750 mg lijeka Raxone, QS4+QS4-C bili su najzastupljeniji metaboliti idebenona u urinu, što predstavlja prosječno između 49,3% i 68,3% ukupno primijenjene doze. QS6+QS6 činili su 6,45% do 9,46%, dok su QS10+QS10-C i IDE+IDE-C bili blizu 1% ili ispod.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka u ovim populacijama.

Pedijatrijska populacija

Iako je iskustvo u pedijatrijskoj populaciji s LHON-om u kliničkim ispitivanjima ograničeno na bolesnike u dobi od 14 godina i starije, farmakokinetički podaci dobiveni populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima, koji su uključivali pedijatrijske bolesnike s Friedreichovom ataksijom u dobi od 8 godina i starije, nisu otkrili nikakve značajne razlike u farmakokinetici idebenona.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
povidon K25
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid

Ovojnica

makrogol 3350
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid
sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće s bijelim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja sadrže 180 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere zbrinjavanja

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1020/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. rujna 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 12 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka, provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dalje istražile koristi lijeka Raxone u liječenju bolesnika s LHON-om, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate otvorenog intervencijskog ispitivanja, eksterno kontroliranog prirodnim tijekom, kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost lijeka Raxone u liječenju bolesnika s LHON-om, uključujući dugoročno liječenje.	Privremeni izvještaji trebaju se dostaviti u trenutku godišnje ponovne ocjene. Datum za dostavljanje konačnog izvještaja: 31. kolovoza 2020.
Kako bi se dalje istražile koristi lijeka Raxone u liječenju bolesnika s LHON-om, nositelj odobrenja treba održati i proširiti ispitivanje evidencije povijesnih slučajeva o podacima oštine vida prikupljenim u bolesnika s LHON-om kako bi isti služili kao eksterna kontrola otvorenog ispitivanja.	Privremeni izvještaji trebaju se dostaviti u trenutku godišnje ponovne ocjene. Datum za dostavljanje konačnog izvještaja: 31. kolovoza 2020.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dalje istražila sigurnost primjene lijeka Raxone u liječenju bolesnika s LHON-om, nositelj odobrenja treba generirati podatke na temelju dogovorenog protokola iz registra izloženosti lijeku bolesnika kojima je propisan lijek Raxone za liječenje LHON-a u kliničkoj praksi. Registar treba također koristiti za dobivanje podataka o dugoročnoj učinkovitosti.	Izvještaje treba dostaviti u trenutku godišnje ponovne ocjene
Nositelj odobrenja treba pratiti bolesnike u postojećem programu proširenog pristupa i dostaviti konačne rezultate.	Privremeni izvještaji trebaju se dostaviti u trenutku godišnje ponovne ocjene. Datum za dostavljanje konačnog izvještaja: 31. kolovoza 2019.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJE/NALJEPNICE NA HDPE BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Raxone 150 mg filmom obložene tablete
idebenon

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg idebenona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i boju *sunset yellow* (E110). Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1020/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Raxone 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Raxone 150 mg filmom obložene tablete idebenon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Raxone i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Raxone
3. Kako uzimati Raxone
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Raxone
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Raxone i za što se koristi

Raxone sadrži tvar koja se naziva idebenon.

Idebenon se koristi za liječenje oštećenja vida u odraslih osoba i adolescenata s bolešću oka koja se naziva Leberova nasljedna optička neuropatija (engl. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON).

- Taj problem s okom je nasljedan - to znači da se prenosi s roditelja na djecu.
- Uzrokovan je problemom u genima ("genetskom mutacijom") koja utječe na sposobnost stanica u oku da proizvode energiju koja im je potrebna za normalni rad, tako da postaju neaktivne.
- LHON može rezultirati gubitkom vida uslijed neaktivnosti stanica odgovornih za vid.

Liječenje lijekom Raxone može ponovno uspostaviti sposobnost stanica da proizvode energiju i tako omogućiti ponovno funkcioniranje neaktivnih stanica oka. To može rezultirati određenim poboljšanjem u izgubljenom vidu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Raxone

Ne uzimajte Raxone:

- ako ste alergični na idebenon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Raxone ako:

- imate problema s krvi, jetrom ili bubrezima

Promjena u boji urina

Raxone može promijeniti boju urina tako da urin postane crveno-smeđe boje. Ova promjena u boji urina je bezopasna, tj. ne znači da morate promijeniti liječenje. No, promjena u boji može značiti da

imate problema s bubrezima ili mjehurom.

- Obavijestite liječnika ako urin promijeni boju.
- Liječnik vam može napraviti pretragu urina kako bi bio siguran da promjena boje ne prikriva druge probleme.

Testovi

Liječnik će provjeriti Vaš vid prije nego počnete uzimati ovaj lijek te prilikom redovnih kontrola dok uzimate terapiju.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije koristiti u djece. Razlog tomu je što nije poznato je li Raxone siguran za primjenu i djeluje li u bolesnika mlađih od 12 godina.

Drugi lijekovi i Raxone

Pojedini lijekovi mogu biti u interakciji s lijekom Raxone. Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a posebice bilo koji sljedećih:

- antihistaminici za liječenje alergija (astemizol, terfenadin)
- za liječenje žgaravice (cisaprid)
- za liječenje mišićnih i govornih tikova povezanih s Touretteovim sindromom (pimizid)
- za liječenje poremećaja srčanog ritma (kinidin)
- za liječenje migrene (dihidroergotamin, ergotamin)
- za uspavljivanje, lijekovi koji se nazivaju "anestetici" (alfentanil)
- za liječenje upala pri reumatoidnom artritisu i psorijazi (ciklosporin)
- za sprječavanje odbacivanja transplantiranog organa (sirolimus, takrolimus)
- za liječenje jake boli, lijekovi koji se nazivaju "opioidi" (fentanil)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Liječnik će Vam propisati Raxone samo ako su koristi liječenja veće od rizika za nerođeno dijete.
- Raxone se može izlučiti u majčino mlijeko. Ako dojite Vaš će liječnik s vama raspraviti trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti uzimati lijek. Pri donošenju odluke uzet će se u obzir korist dojenja za dijete i korist lijeka za vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Raxone utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Raxone sadrži laktotzu i boju *sunset yellow* (E110).

- Raxone sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da imate intoleranciju na laktozu ili da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.
- Raxone sadrži bojilo naziva "*sunset yellow*" (također poznato pod nazivom E110). Ovo bojilo može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Raxone

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je 2 tablete tri puta na dan - to znači ukupno 6 tableta na dan.

Uzimanje ovog lijeka

- Uzmite tablete s hranom - to pomaže prijenosu više lijeka iz želuca u krv.
- Progutajte tablete cijele s čašom tekućine.

- Ne drobite i ne žvačite tablete.
- Uzimajte tablete u isto vrijeme svaki dan. Primjerice ujutro uz doručak, u podne uz ručak i navečer uz večeru.

Ako uzmete više lijeka Raxone nego što biste trebali

Ako uzmete više lijeka Raxone nego što biste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Raxone

Ako zaboravite uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Raxone

Prije nego što prestanete uzimati ovaj lijek morate se obratiti svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- nazofaringitis (prehlada)
- kašalj

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- proljev (blagi do umjereni koji najčešće ne zahtijeva prekid liječenja)
- bol u leđima

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- bronhitis
- promjene u rezultatima nalaza krvi: niska razina bijelih krvnih stanica, ili niska razina crvenih krvnih stanica ili niska razina krvnih pločica
- povišeni kolesterol ili masnoće u krvi - utvrđeno pretragama
- napadaji, osjećaj smetenosti, vidjeti ili čuti stvari koje nisu stvarne (halucinacije), osjećaj uzbuđenosti, pokreti koji se ne mogu kontrolirati, sklonost lutanju, osjećaj omaglice, glavobolja, osjećaj nemira, manjak energije
- mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol u želucu
- visoke razine određenih jetrenih enzima u tijelu što znači da imate problema s jetrom - utvrđeno pretragama, visoke razine "bilirubina" - koji može uzrokovati žutilo kože i bjeloočnica, hepatitis
- osip, svrbež
- bol u udovima
- visoke razine dušika u krvi - utvrđeno pretragama, promjena u boji urina
- opće loše osjećanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Raxone

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Raxone sadrži

- Djelatna tvar je idebenon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idebenona.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, povidon K25, magnezijev stearat i koloidni silicijev dioksid.
Film ovojnica tablete: makrogol, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid, boja *sunset yellow* (E110).

Kako Raxone izgleda i sadržaj pakiranja

- Raxone filmom obložene tablete su narančaste, okrugle tablete promjera 10 mm, s utisnutim logotipom Santhera s jedne strane i "150" s druge strane.
- Raxone se isporučuje u bijelim plastičnim bocama. Jedna boca sadrži 180 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.