

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 46 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 0,23 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinė, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta 10 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas „Santhera“ logotipas, o kitoje – užrašas „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Raxone skirtas paveldima Leberio optine neuropatija (PLON) sergančių paauglių ir suaugusių pacientų regėjimo sutrikimui gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis PLON gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 900 mg idebenono per parą (po 300 mg tris kartus per parą).

Nuolatinio, iki 24 mėnesių trukmės gydymo idebenonu duomenys gauti atliekant natūralios istorijos kontroliuojamą klinikinį tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Gydant PLON sergančius senyvus pacientus, vaisto dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų arba inkstų veikla

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų arba inkstų veikla sutrikusi, neatlikta. Gydant kepenų ar inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus, patariama būti atsargiems.

Vaikų populiacija

Raxone saugumas ir veiksmingumas PLON sergantiems pacientams iki 12 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Raxone plėvele dengtą tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti. Raxone reikia vartoti su maistu, nes maistas didina idebenono biologinį prieinamumą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stebėjimas

Pacientus reikia nuolat stebėti, vadovaujantis vietos klinicine praktika.

Sutrikusi kepenų arba inkstų veikla

Duomenų apie vaistinio preparato eliminaciją šiose populiacijose nėra. Todėl išrašant Raxone pacientams, kurių kepenų ar inkstų veikla sutrikusi, reikia imtis atsargumo priemonių.

Chromaturija

Idebenono metabolitai yra spalvoti ir gali sukelti chromaturiją, t. y. šlapimas gali įgauti raudonai rudą spalvą. Šis poveikis nekenksmingas, nesusijęs su hematurija, ir dėl jo nereikia koreguoti vaisto dozės ar nutraukti gydymo. Reikia imtis atsargumo priemonių, siekiant užtikrinti, kad chromaturija neužmaskuotų šlapimo spalvos pokyčių dėl kitų priežasčių (pvz., inkstų ar kraujo sutrikimų).

Laktozė

Raxone sudėtyje yra laktozės. Raxone negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Saulėlydžio geltonasis

Raxone sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimų duomenys parodė, kad idebenonas ir jo metabolitas QS10 nesukelia sisteminio citochromo P450 izoformų CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 slopinimo esant kliniškai reikšmingai idebenono ar QS10 koncentracijai. Sužadinamojo poveikio CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 taip pat nenustatyta.

In vivo idebenonas yra silpnas CYP3A4 inhibitorius. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo su 32 sveikais savanoriais duomenys rodo, kad pirmąją idebenono vartojimo per burną dieną (po 300 mg tris kartus per parą) midazolamo, kuris yra CYP3A4 substratas, apykaita nepasikeitė, kai abu vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu. Po pakartotinio skyrimo midazolamo C_{max} ir AUC atitinkamai padidėjo 28 % ir 34 %, kai midazolamas buvo skiriamas kartu su 300 mg idebenono tris kartus per parą. Todėl siauru terapiniu indeksu pasižyminčius CYP3A4 substratus, tokius kaip alfentanilis, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, ciklosporinas, fentanilis, pimozidas, chinidinas, sirolimuzas, takrolimuzas arba skalsių alkaloidai (ergotaminas, dihidroergotaminas), idebenoną vartojantiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Idebenonas gali slopinti P-glikoproteiną (P-gp) ir dėl to gali padidėti, pvz., dabigatrano eteksilato, digoksino ar aliskireno ekspozicija. Idebenoną vartojantiems pacientams šiuos vaistinius preparatus reikia skirti atsargiai. *In vitro* idebenonas nėra P-gp substratas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Idebenono saugumas nėščioms moterims neištirtas. Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta. Nėščioms ar pastoti galinčioms vaisingoms moterims idebenoną galima skirti tik, jei laikomasi nuomonės, kad gydymo poveikio nauda yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad idebenonas išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Raxone.

Vaisingumas

Duomenų apie idebenono vartojimo poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Raxone gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į idebenoną, apie kurias pranešama, yra nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas (paprastai dėl to nereikia nutraukti gydymo), nazofaringitas, kosulys ir nugaros skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos atliekant klinikinius tyrimus su PLON sergančiais pacientais arba apie kurias pranešta po registravimo vartojant idebenoną pagal kitas indikacijas, pateikiamos lentelėje toliau. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Rekomenduojamas terminas	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Labai dažnas
	Bronchitas	Nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Agranulocitozė, anemija, leukocitopenija, trombocitopenija, neutropenija	Nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Priepuoliai, kliedesys, haliucinacijos, ažitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, galvos svaigimas, galvos skausmas, neramumas, stuporas	Nežinomas

Organų sistemos klasė	Rekomenduojamas terminas	Dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Pykinimas, vėmimas, anoreksija, dispepsija	Nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs laktato dehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs gama-gliutamil transferazės kiekis, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, hepatitas	Nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas, niežulys	Nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Dažnas
	Galūnių skausmas	Nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Azotemija, chromatūrija	Nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Negalavimas	Nežinomas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimo atvejus atliekant tyrimus RHODOS ir LEROS negauta. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientai vartojo iki 2 250 mg idebenono per parą, ir jie patvirtino, kad šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos atitinka nurodytas 4.8 skyriuje.

Specifinio idebenono priešnuodžio nėra. Prireikus, taikomas palaikomasis simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Psichoanaleptikai; Kiti psichostimuliatoriai ir nootropai;
ATC kodas: N06BX13

Veikimo mechanizmas

Idebenonas, trumpagrاندis benzokvinonas, yra antioksidantas, kuris eksperimento sąlygomis – esant I komplekso trūkumui – manoma, gali pernešti elektronus tiesiai į mitochondrijų elektronų transporto grandinės III kompleksą, taip apeidamas I kompleksą ir atkurdamas energijos (ATP) gamybą ląstelėse. Sergant PLON idebenonas taip pat gali pernešti elektronus tiesiai į elektronų transporto grandinės III kompleksą, taip apeidamas I kompleksą, kurį pažeidžia visos trys pagrindinės PLON sukeliančios mtDNR mutacijos, ir atkurdamas ATP gamybą ląstelėse.

Pagal šį biocheminio veikimo būdą idebenonas gali reaktyvinti gyvybingas, bet neaktyvias PLON sergančių pacientų tinklainės nervinio mazgo ląsteles (TNML). Idebenonas gali skatinti regėjimą praradusių pacientų regėjimo atsistatymą, tačiau tai priklauso nuo simptomų pasireiškimo pradžios laiko ir nuo jau pažeistų TNML dalies.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Idebenono klinikinis saugumas ir veiksmingumas gydant PLON sergančius pacientus buvo vertinamas atliekant vieną abipusiai koduotą, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą tyrimą (RHODOS). Ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas tirti poregistraciniu atviruoju tyrimu (Leros).

Į tyrimą RHODOS buvo įtraukti iš viso 85 PLON sergantys pacientai nuo 14 iki 66 metų, kuriems buvo nustatyta bent viena iš trijų pagrindinių mtDNR mutacijų (G11778A, G3460A arba T14484C) ir kurie sirgo šia liga ne daugiau kaip 5 metus. Pacientai 24 savaites (6 mėnesius) vartojo arba 900 mg Raxone per parą, arba placebo. Pacientai Raxone vartojo po 300 mg tris kartus per parą su maistu.

Pirminė vertinamoji baigtis – geriausias regėjimo aštrumo (RA) atsistatymas (angl. *best recovery of visual acuity*) – buvo apibrėžta kaip akies, kurios RA pagal ETDRS regėjimo tikrinimo lenteles nuo gydymo pradžios iki 24 savaitės pagerėjo labiausiai, gydymo rezultatas. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis – geriausio RA pokytis – buvo vertinama pagal kairės arba dešinės akies geriausio RA gydymo pradžioje ir po 24 savaičių skirtumą (1 lentelė).

1 lentelė. RHODOS: Geriausias RA atsistatymas ir geriausio RA pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės

Vertinamoji baigtis (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebas (N = 29)
Pirminė vertinamoji baigtis: Geriausias VA atsistatymas (vidurkis ± standartinė paklaida (SP); 95 % pasikliautinis intervalas (PI))	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 raidės (-0,184; 0,055) p=0,291	
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: Geriausio RA pokytis (vidurkis ± SP; 95 % PI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 raidės (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analizė pagal mišrųjį kartotinių matavimų modelį

Vienam pacientui iš placebo grupės prieš pradėdamas gydymą pasireiškė nuolatinis spontaniškas regėjimo atsistatymas. Neįtraukus šio paciento į tyrimą, rezultatai buvo panašūs kaip ir numatytoje gydyti (angl. ITT) populiacijoje; kaip ir buvo galima tikėtis, skirtumas tarp idebenono ir placebo atšakų buvo šiek tiek didesnis.

*logMAR – regėjimo aštrumo nustatymo lentelė (angl. [Logarithm](#) of the **M**inimum **A**ngle of **R**esolution).

Atlikus iš anksto apibrėžtą tyrimo RHODOS duomenų analizę, nustatyta pacientų, kurių akies RA prieš pradėdamas gydymą buvo $\leq 0,5$ logMAR, dalis, kurių RA sumažėjo iki $\geq 1,0$ logMAR. Šiame mažame pacientų pogrupyje (n=8), nė vienam iš 6 pacientų idebenono grupėje RA nesumažėjo iki $\geq 1,0$ logMAR, o placebo grupėje toks RA sumažėjimas nustatytas dviem iš 2 pacientų.

Atliekant tyrimo RHODOS kontrolinį stebėjimo tyrimą, kuris apėmė vienintelį tyrimo vizitą, praėjus vidutiniškai 131 savaitei nuo gydymo nutraukimo buvo atlikti 58 pacientų RA vertinimai, ir jie parodė, kad Raxone poveikis gali išlikti.

Buvo atlikta RHODOS tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems nustatyta reakcija į gydymą, *post hoc* analizė, kuria siekta įvertinti dalį pacientų, kuriems pasireiškė bent vienos akies klinikinio požiūriu reikšmingas RA atsistatymas nuo gydymo pradžios, kuris apibrėžiamas kaip: i) RA pagerėjimas nuo negalėjimo perskaityti nė vienos raidės iki galėjimo perskaityti ne mažiau kaip 5 raides ETDRS lentelėje; arba ii) RA pagerėjimas – ne mažiau kaip 10 raidžių ETDRS lentelėje. Rezultatai pateikiami 2 lentelėje kartu su papildomais 62 PLON sergančių pacientų, kurie vartojo Raxone dalyvaudami išplėstinėje programoje (angl. *Expanded Access Programme*, EAP) duomenimis ir 94 negydytų pacientų, kurie buvo įtraukti į registruotą atvejų tyrimą (angl. *Case Record Survey*, CRS), duomenimis.

2 lentelė. Pacientų, kuriems po 6 mėnesių nuo gydymo pradžios nustatytas klinikiniu požūriu reikšmingas RA atsistatymas, dalis

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS placebo (N=29)
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP ir CRS	RHODOS Raxone (N=62)	CRS negydyti (N=94)
Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Vykdam EAP, ilgėjant gydymo trukmei, pacientų, kuriems pasireiškė reakcija į gydymą, skaičius padidėjo nuo 19 iš 62 pacientų (30,6 %) po 6 mėnesių iki 17 iš 47 (36,2%) po 12 mėnesių.

Į kontroliuojamą atvirąjį tyrimą LEROS iš viso įtraukti 199 PLON sergantys pacientai. Daugiau kaip pusei jų (112 [56,6 %]) nustatyta G11778A mutacija, 34 (17,2 %) – T14484C mutacija, o 35 (17,7 %) – G3460A mutacija. Vidutinis amžius pradinio vertinimo (PV) metu buvo 34,2 metai. Pacientai 24 mėnesius vartojo 900 mg per parą Raxone. Raxone kasdien vartotas 3 dozėmis po 300 mg, kiekviena dozė vartota valgant.

Pagrindinė LEROS vertinamoji baigtis buvo anksčiau arba lygiai po 1 metų nuo simptomų atsiradimo gydymą Raxone pradėjusių tiriamųjų, patyrusių kliniškai svarbią naudą (KSN) (tai yra, kliniškai svarbų RA atsistatymą [KSRAA], palyginti su pradiniu vertinimu, arba kliniškai svarbią stabilizaciją [KSS]) proporcinė dalis 12-ąjį mėnesį, palyginti su pacientų iš išorinės natūralios istorijos (NI, angl. *Natural history, NH*) kontrolės grupės akimis. KSN stebėta 42,3 % LEROS pacientų akių, palyginti su 20,7 % NI pacientų akių. Klinikine prasme tai atitinka 104 % santykinį pagerėjimą, palyginti su spontanine KSN, kuri gali būti nustatyta NI kontrolės grupės pacientų akimis. Apskaičiuotasis skirtumas tarp gydymo ir kontrolės grupių buvo statistiškai reikšmingas (p vertė 0,0020) Raxone naudai ir atitiko 2,286 galimybių santykio (GS) vertę (95 % pasikliautinis intervalas 1,352; 3,884).

Viena iš antrinių vertinamųjų baigčių LEROS metu buvo akių, kurioms 12-ąjį mėnesį nustatyta KSN, proporcinė dalis pacientams, gydytiems Raxone >1 metus po simptomų atsiradimo, kai nustatyta KSRAA, palyginti su pradiniu vertinimu, arba KSS išlaikant pradinio vertinimo RA, geresnę nei 1,0 logMAR, palyginti su išorine NI kontrolės grupe. KSN stebėta 50,3 % LEROS pacientų akių ir 38,6 % NI pacientų akių. Skirtumas tarp dviejų grupių buvo statistiškai reikšmingas Raxone naudai ir atitiko 0,0087 p vertę bei 1,925 [1,179; 3,173] GS vertę (95 % PI).

Šiuose tyrimuose iš viso 198 pacientai vartojo Raxone ir buvo įtraukti į saugumo vertinimo populiaciją. Vidutinė saugumo vertinimo populiacijos gydymo trukmė buvo 589,17 parų (intervalas: 1–806 paros), tai atitiko bendrąją 319,39 pacientų metų ekspoziciją. Iš viso 154 (77,8 %) pacientai gydėsi >12 mėnesių. Iš viso 149 (75,3 %) pacientai gydėsi >18 mėnesių, o >24 mėnesių gydėsi 106 (53,5 %). Iš viso 154 (77,8 %) pacientai pranešė apie gydymo metu išsivysčiusius nepageidaujamus reiškinius. Registruoti nepageidaujami reiškiniai (NR) dažniausiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo; 13 (6,6 %) pacientų, vartojusių Raxone, pranešė apie sunkius NR. Keturiasdešimt devyni (24,7 %) pacientai pranešė apie NR, kuriuos tyrėjas nurodė kaip susijusius su gydymu. Dvidešimt septyni (13,6 %) pacientai patyrė sunkių nepageidaujamų reiškinių, o dešimt (5,1 %) – NR, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti tiriamojo vaisto vartojimą. PLON sergantiems pacientams, dalyvavusiems tyrime LEROS, naujų susirūpinimą saugumu keliančių sutrikimų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Atliekant klinikinius tyrimus su Friedricho ataksija sergančiais pacientais, 32 pacientai nuo 8 iki 11 metų ir 91 pacientas nuo 12 iki 17 metų vartojo idebenoną po \geq 900 mg per parą iki 42 mėnesių. Atliekant tyrimą RHODOS ir vykdam EAP su PLON sergančiais pacientais, iš viso 3 pacientai nuo 9 iki 11 metų ir 27 pacientai nuo 12 iki 17 metų vartojo idebenoną po \geq 900 mg per parą iki 33 mėnesių.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Maistas padidina idebenono biologinį prieinamumą maždaug 5–7 kartus, todėl Raxone visada reikia vartoti su maistu. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti.

Išgėrus Raxone, idebenonas greitai absorbuojamas. Vartojant kartotines dozes, didžiausia idebenono koncentracija plazmoje susidaro vidutiniškai per 1 valandą (mediana:0,67 val.; intervalas: 0,33–2,00 val.).

Pasiskirstymas

Atliktų bandymų duomenimis, idebenonas pereina kraujo-galvos smegenų barjerą ir didelė koncentracija pasiskirsto smegenų audinyje. Išgėrus vaistinio preparato, akies skystyje galima nustatyti farmakologiškai svarbią idebenono koncentraciją.

Biotransformacija

Metabolizmas vyksta dėl oksidacijos reakcijos sutrumpėjus šoninei grandinei ir sumažėjus 1,4 benzchinono žiedui bei vykstant konjugacijai su gliukuronidais ir sulfatais. Idebenonui būdingas aktyvus metabolizmas pirmą kartą patekus į kepenis, dėl kurio susidaro idebenono junginiai (glukuronidai ir sulfatai (IDE-C) ir I fazės metabolitai QS10, QS6 ir QS4 bei atitinkami II fazės metabolitai (gliukuronidai ir sulfatai (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C). Pagrindiniai metabolitai plazmoje – IDE-C ir QS4+QS4-C.

Eliminacija

Dėl aktyvaus metabolizmo pirmojo patekimo į kepenis metu idebenono koncentraciją plazmoje paprastai buvo galima išmatuoti tik ne daugiau kaip 6 valandas nuo 750 mg Raxone dozės išgėrimo, nepaisant to, ar buvo išgerta viena vaisto dozė, ar buvo vartojamos kartotinės vaistinio preparato dozės (14 parų) po tris kartus per parą. Pagrindinis eliminacijos būdas yra metabolizmas ir didžioji dozės dalis pašalinama per inkstus metabolitų pavidalu. Išgėrus vieną 750 mg Raxone dozę ir vartojant tokias kartotines dozes, QS4+QS4-C buvo gausiausi idebenono metabolitai šlapime, sudarantys vidutiniškai 49,3–68,3% bendros išgertos vaisto dozės. QS6+QS6 sudarė 6,45–9,46 %, QS10+QS10-C ir IDE+IDE-C – beveik 1 % ir mažiau.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Atliekant I fazės farmakokinetikos tyrimus, vartojant 150 – 1 050 mg dozes, nustatytas proporcingas dozei idebenono koncentracijos plazmoje didėjimas. Nei idebenono, nei jo metabolitų farmakokinetika nepriklauso nuo laiko.

Kepenų arba inkstų pažeidimas

Duomenų apie vaisto eliminaciją šiose populiacijose nėra.

Vaikų populiacija

Nors klinikiniai tyrimai su PLON sergančiais vaikais atlikti tik su 14 metų ir vyresniais pacientais, įvertinus populiacinių farmakokinetinių tyrimų, į kuriuos buvo įtraukti 8 metų ir vyresni Friedricho

ataksija sergantys vaikai, farmakokinetinius duomenis, reikšmingų idebenono farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Povidonas (K25)

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Plėvelė

Makrogolis (3350)

Polivinilo alkoholis

Talkas

Titano dioksidas

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vaikų sunkiai atidaromu baltu užsukamuoju polipropileno dangteliu su plomba uždaromas baltas didelio tankio polietileno buteliukas, kuriame yra 180 plėvelė dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

Tel. +49 (0) 7621 1690 200

El. paštas office@santhera.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1020/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugsėjo 8 d

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje pateikiamame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 – straipsnio – 8 - dalimi, registruotojas nustatytus terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PASS): siekiant išsamiau ištirti Raxone saugumą gydant PLON sergančius pacientus, registruotojas, remdamasis sutartu protokolu, turi surinkti duomenis iš pacientų, kuriems buvo išrašytas Raxone nuo PLON klinikinėje praktikoje, vaistų vartojimo registro. Taip pat naudojantis šiuo registru reikia surinkti duomenis apie ilgalaikį veiksmingumą.	Ataskaitas reikia pateikti atliekant kasmetinius pakartotinius vertinimus.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖS IR DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės
idebenonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir saulėlydžio geltonojo FCF (E110). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1020/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Raxone 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su ant išorinės pakuotės nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris} jei taikoma šalyje>

<Netaikoma vidinei pakuotei.>

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Raxone 150 mg plėvele dengtos tabletės idebenonas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Raxone ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Raxone
3. Kaip vartoti Raxone
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Raxone
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Raxone ir kam jis vartojamas

Raxone sudėtyje yra medžiagos, vadinamos idebenonu.

Idebenonu gydomas suaugusiųjų ir paauglių, sergančių akių liga, vadinama paveldima Leberio optine neuropatija (PLON), regėjimo sutrikimas.

- Šis akių sutrikimas yra paveldimas; tai reiškia, kad juo serga daugelis šeimos narių.
- Jį sukelia genų sutrikimas (vadinamas genų mutacija), kuris paveikia akių ląstelių gebėjimą gaminti energiją, kurios joms reikia normaliai funkcijai, todėl ląstelės tampa neaktyvios.
- Dėl ląstelių, kurios atsakingos už regėjimą, aktyvumo stokos PLON sergantys pacientai gali apakti.

Taikant gydymą Raxone, galima atkurti ląstelių gebėjimą gaminti energiją, kad neaktyvios akių ląstelės galėtų vėl funkcionuoti. Taip galima šiek tiek atkurti prarastą regėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Raxone

Raxone vartoti negalima

- jeigu yra alergija idebenonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Raxone,

- jeigu turite su krauju, kepenimis ar inkstais susijusių sutrikimų.

Pakitusi šlapimo spalva

Vartojant Raxone, paciento šlapimas gali įgauti raudonai rudą spalvą. Šis spalvos pokytis

nekenksmingas; tai nereiškia, kad reikia keisti Jums paskirtą gydymą. Tačiau pakitusi spalva gali reikšti, kad turite inkstų arba šlapimo pūslės sutrikimų.

- Jeigu Jūsų šlapimo spalva pakitusi, pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Gydytojas gali atlikti šlapimo tyrimą, kad įsitikintų, jog spalvos pokytis nesusijęs su kitais negalavimais.

Tyrimai

Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas patikrins Jūsų regėjimą ir vėliau tikrins jį nuolatinių vizitų metu visą gydymo laikotarpį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams, nes nežinoma, ar Raxone yra saugus ir veiksmingas pacientams iki 12 metų.

Kiti vaistai ir Raxone

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su Raxone. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, ypač jei tai yra vienas iš šių vaistų:

- antihistamininiai vaistai nuo alergijų (astemizolas, terfenadinas);
- vaistai nuo rėmens (cisapridas);
- vaistai nuo raumenų ir kalbos tikų, susijusių su Tureto (*Tourette*) sindromu (pimozidas);
- vaistai nuo širdies ritmo sutrikimų (chinidinas);
- vaistai nuo migrenos (dihidroergotaminas, ergotaminas);
- vaistai, skirti padėti užmigti, vadinami „anestetikais“ (alfentanilis);
- vaistai nuo uždegimo, sergant reumatoidiniu artritu, ir psoriazės (ciklosporinas);
- vaistai nuo persodinto organo atmetimo (sirolimuzas, takrolimuzas);
- vaistai stipriam skausmui malšinti, vadinami „opioidais“ (fentanilis).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

- Jūsų gydytojas išrašys Jums Raxone tik, jeigu gydymo nauda yra didesnė už riziką dar negimusiam vaikui.
- Raxone gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu žindote, Jūsų gydytojas su Jumis aptars, ar nutraukti žindymą ar gydymą šiuo vaistu. Priimant sprendimą, bus atsižvelgta į žindymo naudą vaikui ir vaisto naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Raxone neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Raxone sudėtyje yra laktozės ir saulėlydžio geltonojo (E110).

- Raxone sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Raxone sudėtyje yra dažiklio, vadinamo saulėlydžio geltonuoju (dar vadinamo E110). Jis gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Raxone

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra 2 tabletės tris kartus per parą, t. y. iš viso 6 tabletės per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Vartokite šį vaistą su maistu – taip iš skrandžio į kraują pateks daugiau vaisto.
- Nurykite visą tabletes, užsigėrdami stikline skysčio.

- Nesmulkinkite ir nekramtykite tabletes.
- Gerkite tabletes kiekvieną dieną tuo pačiu metu, pavyzdžiui, ryte pusryčiaudami, vidurdienį pietaudami ir vakare vakarieniaudami.

Ką daryti pavartojus per didelę Raxone dozę?

Jeigu išgėrėte per didelę Raxone dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Raxone

Jeigu pamiršote išgerti Raxone, pamirštą dozę praleiskite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Raxone

Prieš nustodami vartoti šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti tokie šalutiniai poveikiai.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- nazofaringitas (sloga),
- kosulys.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- viduriavimas (nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas, dėl kurio paprastai nereikia nutraukti gydymo),
- nugaros skausmas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- bronchitas,
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ar kraujo plokštelių kiekis,
- padidėjęs cholesterolio arba riebalų kiekis kraujyje (pagal tyrimų rezultatus),
- priepuoliai, sumišimas, nesamų dalykų matymas arba girdėjimas (haliucinacijos), susijaudinimas, nekontroliuojami judesiai, polinkis klajoti mintimis, galvos svaigimas, galvos skausmas, nerimavimas, apsvaigimas ir negalėjimas normaliai veikti ar mąstyti,
- pykinimas, vėmimas, apetito sumažėjimas, nevirškinimas,
- padidėjęs kai kurių kepenų fermentų kiekis organizme, kuris rodo, kad sutrikusi Jūsų kepenų veikla (pagal tyrimų rezultatus) padidėjęs bilirubino kiekis (dėl to Jūsų oda ir akių obuoliai gali atrodyti gelsvi), kepenų uždegimas,
- bėrimas, niežulys,
- galūnių skausmas,
- padidėjęs azoto kiekis kraujyje (pagal tyrimų rezultatus ir šlapimo spalvos pokyčius),
- prasta bendra savijauta.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Raxone

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Raxone sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra idebenonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idebenono.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K25, magnio stearatas ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas;
tablete dengianti plėvelė: makrogolis, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas, saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

Raxone išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Raxone plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios, 10 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje išpaustas „Santhera“ logotipas, o kitoje – užrašas „150“.
- Raxone tiekiamas baltuose plastiko buteliukuose. Kiekviename buteliuke yra 180 tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

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

El. paštas: office@santhera.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.