

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raxone 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idebenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 46 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,23 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 10 mm, z wytłoczonym logo Santhera na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Raxone jest wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber’s Hereditary Optic Neuropathy, LHON) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LHON.

Dawkowanie

Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę).

Brak jest danych dotyczących ciągłego, trwającego ponad 6 miesięcy leczenia z użyciem idebenonu, pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Produktu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ani nerek. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Raxone u pacjentów z LHON w wieku poniżej 12 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 oraz 5.2, ale nie jest możliwe podanie zaleceń dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Raxone tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy łamać ani żuć. Produkt Raxone należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność idebenonu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrolowanie pacjentów

Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania w tych grupach pacjentów. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Chromaturia

Metabolity idebenonu mają barwę i mogą wywoływać chromaturię, tj. czerwonawobrazowe zabarwienie moczu. Działanie to nie jest szkodliwe, nie wiąże się z krwiomoczem ani nie wymaga dostosowania dawki lub przerwania leczenia. Należy zachować ostrożność, aby upewnić się, że chromaturia nie maskuje zmiany zabarwienia moczu z innych przyczyn (np. zaburzeń czynności nerek lub zaburzeń krwi).

Laktoza

Produkt Raxone zawiera laktozę. Produktu Raxone nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Żółcień pomarańczowa

Produkt Raxone zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro* wykazały, że idebenon i jego metabolit QS10 nie wykazują ogólnoustrojowego działania hamującego aktywność izoform CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i

3A4 cytochromu P450 w klinicznie istotnych stężeniach. Ponadto nie obserwowano indukcji aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vivo idebenon jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Dane z badania interakcji pomiędzy lekami prowadzonego z udziałem 32 zdrowych ochotników wykazują, że w pierwszym dniu przyjęcia doustnie idebenonu w dawce 300 mg trzy razy na dobę, metabolizm midazolamu, substratu CYP3A4, został zmieniony, jeśli obydwie leki były podawane jednocześnie. Po wielokrotnym podaniu wartości C_{max} i AUC midazolamu były zwiększone odpowiednio o 28% i 34%, jeśli midazolam był podawany jednocześnie z idebenonem w dawce 300 mg trzy razy na dobę. Dlatego substraty izoenzymu CYP3A4 o znanym wąskim indeksie terapeutycznym takie jak alfentanil, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, cyklosporyna, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących idebenon.

Idebenon może hamować aktywność P-glikoproteiny (P-gp), z ewentualnym zwiększeniem narażenia na np. eteksylan dabigatranu, digoksynę lub aliskiren. Badania *in vitro* wykazały, że idebenon nie jest substratem dla p-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania idebenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania na reprodukcję. Idebenon należy podawać kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym wyłącznie wtedy, gdy korzyści związane z działaniem leczniczym przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że idebenon przenika do mleka matki. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu narażenia na idebenon na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Raxone nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane idebenonu to biegunka o nasileniu od małego do umiarkowanego (zwykle nie wymagająca przerwania leczenia), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel i ból pleców.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zaobserwowane podczas badań klinicznych u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera lub zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do innych wskazań do stosowania. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość, neutropenia	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Napady padaczkowe, majaczenie, omamy, pobudzenie, dyskineza, hiperkineza, poriomania, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, osłupienie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności, wymioty, brak łaknienia, dyspepsja	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból kończyn	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Azotemia, chromaturia	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie	Częstość nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas prowadzenia badania RHODOS nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Podczas prowadzenia badań klinicznych stosowano dawki wynoszące do 2250 mg/dobę, w przypadku których profil bezpieczeństwa stosowania był zgodny z tym, który przedstawiono w punkcie 4.8.

Nie ma swoistego antidotum dla idebenonu. W razie potrzeby należy stosować objawowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, Leki psychostymulujące i nootropowe;
kod ATC: N06BX13

Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon, to przeciwutleniacz przypuszczalnie zdolny do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych. Podobnie u pacjentów z LHON idebenon może przenosić elektrony bezpośrednio na kompleks III łańcucha transportu elektronów, pomijając tym sposobem kompleks I, który na skutek trzech mutacji w mtDNA ulega uszkodzeniu, co prowadzi do dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera, i przywracając wytwarzanie ATP w komórce.

Zgodnie z tym biochemicznym sposobem działania, idebenon może przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cell, RGC) u pacjentów z LHON. W zależności od czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów, oraz odsetka nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki idebenon może pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z utratą wzroku.

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania i skuteczność idebenonu u pacjentów z LHON oceniano w jednym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (RHODOS).

Do badania zakwalifikowano łącznie 85 pacjentów z LHON w wieku od 14 do 66 lat, z jedną z 3 podstawowych mutacji mtDNA (G11778A, G3460A lub T14484C) oraz czasem trwania choroby nie dłuższym niż 5 lat. Pacjentom podawano produkt Raxone w dawce 900 mg/dobę lub placebo przez okres 24 tygodni (6 miesięcy). Produkt Raxone podawano w 3 dawkach po 300 mg na dobę, przyjmowanych z posiłkami.

Pierwszorzędowy punkt końcowy „najlepszy możliwy stopień przywrócenia ostrości widzenia” określono jako najbardziej istotną poprawę ostrości widzenia zaobserwowaną w okresie od rozpoczęcia badania do 24. tygodnia i ocenioną przy użyciu tablicy ETDRS. Główny drugorzędowy punkt końcowy określony jako „zmiana najlepszej możliwej ostrości widzenia” oznaczano jako różnicę pomiędzy najlepszą ostrością widzenia w lewym lub prawym oku po 24 tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym (tabela 1).

Tabela 1: Badanie RHODOS: Najlepszy możliwy stopień przywrócenia ostrości widzenia (VA) oraz zmiana najlepszej możliwej ostrości widzenia w 24. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym badania

Punkt końcowy (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Najlepszy możliwy stopień przywrócenia VA (średnia ± SE; 95% CI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 litery (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Główny drugorzędowy punkt końcowy: Zmiana najlepszej możliwej VA (średnia ± SE; 95% CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 liter (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analiza według modelu mieszanego powtarzanych pomiarów

U jednego pacjenta w grupie przyjmującej placebo wystąpiła samoistna poprawa ostrości widzenia w punkcie wyjściowym badania. Po wykluczeniu tego pacjenta wyniki były podobne do tych uzyskanych w grupie ITT; jak można się było spodziewać, różnica między grupą przyjmującą idebenon a grupą przyjmującą placebo była nieco większa.

Na podstawie wstępnie określonych analiz w badaniu RHODOS ustalono odsetek pacjentów z wyjściową ostrością widzenia (VA) $\leq 0,5$ logMAR, u których uległa ona pogorszeniu do $\geq 1,0$ logMAR. W tej niewielkiej podgrupie pacjentów (n = 8) pogorszenie VA do $\geq 1,0$ logMAR

dotyczyło 0 z 6 pacjentów w grupie przyjmującej idebenon, ale 2 na 2 pacjentów w grupie przyjmującej placebo.

Ocena ostrości widzenia u 58 pacjentów przeprowadzona około 131 tygodni po zaprzestaniu leczenia w ramach obserwacyjnego badania kontrolnego będącego kontynuacją badania RHODOS i obejmującego pojedyncze wizyty kontrolne pacjentów wskazuje, że utrzymanie działania produktu Raxone jest możliwe.

W ramach badania RHODOS przeprowadzono analizę *post-hoc* dotyczącą pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, oceniającą odsetek pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne przywrócenie ostrości widzenia w stosunku do punktu wyjściowego badania w co najmniej jednym oku, które określono jako: (i) poprawę ostrości widzenia z poziomu braku zdolności odczytania pojedynczej litery do zdolności odczytania co najmniej 5 liter na tablicy ETDRS lub (ii) poprawę ostrości widzenia o co najmniej 10 liter na tablicy ETDRS. W tabeli 2 przedstawiono wyniki, w tym dane uzupełniające uzyskane z badań prowadzonych z udziałem 62 pacjentów z LHON, którzy stosowali produkt Raxone w ramach udziału w programie rozszerzonego dostępu (EAP), oraz 94 nieleczonych pacjentów objętych badaniem CRS (ang. Case Record Survey).

Tabela 2: Odsetek pacjentów z klinicznie istotnym przywróceniem ostrości widzenia po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP i CRS	EAP — Raxone (N=62).	CRS — pacjenci nieleczeni (N=94).
Osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

W badaniu EAP liczba osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, zwiększała się wraz z dłuższym czasem trwania leczenia, od 19 na 62 pacjentów (30,6%) w 6. miesiącu do 17 na 47 pacjentów (36,2%) w 12. miesiącu.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z chorobą Friedreicha 32 pacjentów w wieku od 8 do 11 lat oraz 91 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przyjmowało idebenon w dawce ≥ 900 mg/dobę przez okres do 42 miesięcy.

W badaniach RHODOS i EAP prowadzonych z udziałem pacjentów z LHON łącznie 3 pacjentów w wieku od 9 do 11 lat oraz 27 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przyjmowało idebenon w dawce 900 mg/dobę przez okres do 33 miesięcy.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt Raxone należy zawsze przyjmować z posiłkiem, gdyż pokarm powoduje około 5-7-krotne zwiększenie biodostępności idebenonu. Tabletek nie należy łamać ani żuć.

Po podaniu doustnym produktu Raxone idebenon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie idebenonu po podaniu wielokrotnym zostaje zazwyczaj osiągnięte w ciągu 1 godziny (mediana 0,67 h, zakres: 0,33-2,00 h). W badaniach farmakokinetycznych prowadzonych w ramach badań klinicznych fazy I obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia idebenonu w osoczu krwi po podaniu dawek wynoszących od 150 mg do 1050 mg. Ani idebenon, ani jego metabolity nie wykazywały farmakokinetyki zależnej od czasu.

Dystrybucja

Dane doświadczalne wykazały, że idebenon przenika przez barierę krew/mózg i ulega dystrybucji w dużych stężeniach w tkance mózgowej. Po podaniu doustnym w cieczy wodnistej oka wykrywalne jest farmakologicznie istotne stężenie idebenonu.

Metabolizm

Metabolizm leku odbywa się na drodze utleniania prowadzącego do skrócenia łańcucha bocznego oraz poprzez redukcję pierścienia chinonu i sprzężanie z glukuronidami oraz siarczanami. Idebenon wykazuje znaczny metabolizm pierwszego przejścia prowadzący do powstania koniugatów idebenonu (glukuronidów i siarczanów (IDE-C)) oraz metabolitów fazy I — QS10, QS6 i QS4, jak również odpowiadających im metabolitów II (glukuronidów i siarczanów — QS10+QS10-C, QS6 + QS6-C, QS4 + QS4-C). Głównymi metabolitami obecnymi w osoczu są IDE-C oraz QS4 + QS4-C.

Eliminacja

Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia, pomiar stężenia idebenonu w osoczu był zasadniczo możliwy jedynie przez okres do 6 godzin po doustnym podaniu produktu Raxone w dawce 750 mg, w postaci pojedynczej dawki doustnej lub po podaniu wielokrotnym (14 dni) trzy razy na dobę. Główną drogą eliminacji leku jest metabolizm, przy czym większość dawki zostaje wydalona przez nerki w postaci metabolitów. Po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki doustnej produktu Raxone wynoszącej 750 mg, głównymi metabolitami obecnymi w moczu były QS4 + QS4-C, stanowiąc średnio od 49,3% i 68,3% całkowitej podanej dawki. Metabolity QS6+QS6 stanowiąły od 6,45% do 9,46%, natomiast metabolity QS10+QS10-C i IDE+IDE-C stanowiąły około 1% lub mniej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku w tych grupach pacjentów.

Dzieci i młodzież

Choć dane uzyskane w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży z LHON ograniczają się do pacjentów w wieku co najmniej 14 lat, dane farmakokinetyczne zebrane w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych, którymi objęto dzieci i młodzież z chorobą Friedreicha w wieku co najmniej 8 lat, nie ujawniły żadnych istotnych różnic w farmakokinetyce idebenonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości

oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K25
Stearynian magnezu
Krzemionka koloidalna

Otoczka

Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości, wyposażone w białe, wykonane z polipropylenu zamknięcie typu twist-off, zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci, zawierające 180 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1020/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 września 2015 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe raporty o bezpieczeństwie

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (lista EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i którego kolejne aktualizacje są ogłaszane na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 12 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu prowadzenia dalszej oceny korzyści ze stosowania produktu Raxone w leczeniu pacjentów z LHON podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki zewnętrznego, interwencyjnego badania historii naturalnej choroby prowadzonego metodą próby otwartej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Raxone w leczeniu, w tym w leczeniu długotrwałym, pacjentów z LHON.	Sprawozdania okresowe należy przedkładać w czasie corocznych ponownych ocen. Termin przedłożenia raportu końcowego: 31 sierpnia 2020 r.
W celu prowadzenia dalszej oceny korzyści ze stosowania produktu Raxone w leczeniu pacjentów z LHON podmiot odpowiedzialny powinien kontynuować i rozszerzać historyczne badanie CRS obejmujące dane dotyczące ostrości widzenia u pacjentów z LHON, które mogą posłużyć jako zewnętrzny element kontroli badania prowadzonego metoda próby otwartej.	Sprawozdania okresowe należy przedkładać w czasie corocznych ponownych ocen. Termin przedłożenia raportu końcowego: 31 sierpnia 2020 r.
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS): w celu prowadzenia dalszej oceny korzyści ze stosowania produktu Raxone w leczeniu pacjentów z LHON podmiot odpowiedzialny na podstawie uzgodnionego protokołu powinien pozyskiwać dane z rejestru pacjentów narażonych na lek, którym przypisano produkt Raxone do leczenia LHON w ramach praktyki klinicznej. Rejestr powinien być również stosowany w celu pozyskiwania danych dotyczących długotrwałej skuteczności leku.	Raporty, które mają być przedkładane w czasie corocznej ponownej oceny
Podmiot odpowiedzialny powinien prowadzić obserwację pacjentów aktualnie objętych programem rozszerzonego dostępu, a następnie przedłożyć wyniki końcowe obserwacji.	Sprawozdania okresowe należy przedkładać w czasie corocznych ponownych ocen. Termin przedłożenia raportu końcowego: 31 sierpnia 2019 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKA/ETYKIETA NA BUTELCE HDPE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raxone 150 mg tabletki powlekane
Idebenon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idebenonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową S (E 110). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1020/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Raxone 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Raxone 150 mg tabletki powlekane Idebenon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Raxone i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Raxone
3. Jak stosować lek Raxone
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Raxone
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Raxone i w jakim celu się go stosuje

Lek Raxone zawiera substancję o nazwie idebenon.

Idebenon jest stosowany w leczeniu zaburzeń wzroku u osób dorosłych i młodzieży z chorobą oczu o nazwie dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy; LHON).

- Choroba ta jest dziedziczna — oznacza to, że występuje w rodzinie.
- Jest ona spowodowana zaburzeniem genów (określanym jako „mutacja genetyczna”), które wpływa na zdolność komórek oka do wytwarzania energii potrzebnej do ich prawidłowego funkcjonowania, w wyniku czego stają się one nieaktywne.
- LHON może doprowadzić do utraty wzroku z powodu braku aktywności komórek odpowiedzialnych za widzenie.

Przyjmowanie leku Raxone może przywrócić zdolność komórek do produkcji energii i w ten sposób wznowić pracę nieaktywnych komórek oka. Może to prowadzić do pewnej poprawy wzroku.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Raxone

Kiedy nie przyjmować leku Raxone:

- jeśli pacjent ma uczulenie na idebenon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Raxone należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma chorobę krwi, wątroby lub nerek.

Zmiana barwy moczu

Lek Raxone może zmienić barwę moczu na czerwonawo-brązową. Ta zmiana barwy jest niegroźna — nie oznacza ona, że należy zmienić lek. Jednak zmiana zabarwienia moczu może również oznaczać zaburzenia czynności nerek lub pęcherza moczowego.

- W przypadku zmiany zabarwienia moczu należy skonsultować się z lekarzem.
- Lekarz może zalecić wykonanie badań moczu w celu upewnienia się, że zmiana zabarwienia moczu nie maskuje innych objawów.

Badania

Lekarz zbada wzrok pacjenta zarówno przed rozpoczęciem przyjmowania leku Raxone, jak i podczas regularnych wizyt w trakcie leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Raxone u dzieci, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u dzieci poniżej 12 lat.

Lek Raxone a inne leki

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z lekiem Raxone. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności dotyczy to leków:

- przeciwhistaminowych stosowanych w leczeniu alergii (astemizol, terfenadyna)
- stosowanych w leczeniu np. zgagi (cyzapryd)
- stosowanych w leczeniu tików mięśni i mowy związanych z zespołem Tourette'a (pimozyd)
- stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca (chinidyna)
- stosowanych w leczeniu migreny (dihydroergotamina, ergotamina)
- stosowanych w celu znieczulenia (alfentanil)
- stosowanych w celu leczenia stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycy (cyklosporyna)
- stosowanych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu (syrolimus, takrolimus)
- stosowanych w łagodzeniu silnego bólu zwanych „opiodami” (fentanyl)

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

- Lekarz przepisze lek Raxone tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia są większe niż ryzyko dla dziecka.
- Lek Raxone może przenikać do mleka matki. W przypadku karmienia piersią lekarz omówi z pacjentką, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku. Decyzja ta zostanie podjęta po rozważeniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Raxone ten wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Raxone zawiera laktozę i żółcień pomarańczową (E 110)

- Lek Raxone zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że stwierdzono u niego nietolerancję laktozy lub, że nie może tolerować lub trawić niektórych cukrów, pacjent powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem tego leku.
- Lek Raxone zawiera barwnik o nazwie „żółcień pomarańczowa” (E 110). Barwnik ten może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

3. Jak stosować lek Raxone

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku należy stosować

Zalecana dawka to 2 tabletki trzy razy na dobę — w sumie 6 tabletek na dobę.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletki należy przyjmować z posiłkiem - zwiększa to wchłanianie leku z żołądka do krwi.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.
- Nie rozgryzać i nie żuć tabletek.
- Tabletki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Na przykład rano ze śniadaniem, w południe z obiadem i wieczorem podczas kolacji.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Raxone

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Raxone należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie dawki leku Raxone

W przypadku pominięcia dawki należy opuścić pominiętą dawkę. Należy przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Raxone

Przed odstawieniem leku należy porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po przyjęciu tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (przeziębienie)
- kaszel.

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- biegunka (o nasileniu od małego do umiarkowanego, które zwykle nie wymaga przerwania leczenia)
- ból pleców.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie oskrzeli
- zmiany w wynikach badań krwi: mała liczba krwinek białych, czerwonych lub płytek krwi
- zwiększone stężenie cholesterolu i tłuszczu we krwi — widoczne w wynikach badań
- napady padaczkowe, dezorientacja, widzenie rzeczy i słyszenie dźwięków, które nie istnieją (omamy), uczucie podekscytowania, ruchy, których nie można kontrolować, popęd do wędrowania, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, brak energii
- nudności, wymioty, utrata apetytu, zaburzenia żołądka
- duża aktywność niektórych enzymów wątrobowych, oznaczająca zaburzenia czynności wątroby — widoczna w wynikach badań, duże stężenie bilirubiny, które może wywołać zażółcenie skóry i białek oczu, zapalenie wątroby
- wysypka, świąd

- ból kończyn
- duże stężenie azotu we krwi — zmiana zabarwienia moczu widoczna w badaniach
- ogólne złe samopoczucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

5. Jak przechowywać lek Raxone

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Raxone

- Substancją czynną leku jest idebenon. Każda tabletkowa powlekana zawiera 150 mg idebenonu.
- Inne składniki:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon K25, stearynian magnezu i krzemionka koloidalna.
Otoczka tabletki: makrogol, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek, żółcień pomarańczowa (E 110).

Jak wygląda lek Raxone i co zawiera opakowanie

- Lek Raxone ma postać pomarańczowych, okrągłych tabletek powlekanych o średnicy 10 mm z wytłoczonym logo Santhera na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.
- Lek Raxone jest dostarczany w białych plastikowych butelkach. Każda butelka zawiera 180 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.