

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raxone 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 46 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,23 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranž, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega 10 mm diameetriga tablett, mille ühel küljel on graveering „150”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raxone on näidustatud nägemiskahjustuse raviks Leberi päriliku optilise neuropaatiaga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima Leberi päriliku optilise neuropaatiaga (*Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 900 mg idebenooni ööpäeva kohta (300 mg kolm korda ööpäevas).

Andmed kuni 24-kuulise pideva ravi kohta idebenooniga on saadaval osana Natural History kontrolliga, avatud kliinilisest uuringust (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakate patsientide LHONi ravis ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksa- või neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsiente on uuritud, aga spetsiifilisi soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Maksa- või neerukahjustusega patsientide ravis soovitatakse olla ettevaatlik, kuna on esinenud kõrvaltoimeid, mille tõttu on ravi ajutiselt peatatud või lõplikult katkestatud (vt lõik 4.4).

Piisavate kliiniliste andmete puudumisel tuleb neerukahjustusega patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Lapsed

Raxone ohutus ja efektiivsus LHONiga patsientidel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Raxone õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Tablette ei tohi purustada ega närida. Raxonet tuleb manustada koos toiduga, sest toit suurendab idebenooni biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järelevalve

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida kooskõlas kohaliku kliinilise tavaga.

Maksa- või neerukahjustus

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Raxone väljakirjutamisel maksa- või neerukahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel on teatatud kõrvaltoimetest, mille tõttu on ravi ajutiselt peatatud või lõplikult katkestatud.

Kromatuuria

Idebenooni metaboliidid on värvilised ja võivad põhjustada kromatuuriat, s.o uriini värvumist punakaspruuniks. See toime on kahjutu, ei ole seotud hematuuriaga ega nõua annuse kohandamist ega ravi katkestamist. Tähelepanelikult tuleb jälgida, kas kromatuuria ei varja värvuse muutumise teisi põhjusi (nt neeru- või verevarustushäired).

Laktoos

Raxone sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Raxonet kasutada.

Päikeseloojangukollane

Raxone sisaldab päikeseloojangukollast (E 110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringute andmed on näidanud, et idebenoon ja selle metaboliit QS10 ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides süsteemselt tsütokroom P450 isovorme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Samuti ei täheldatud CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 induktsiooni.

In vivo on idebenoon nõrk CYP3A4 inhibiitor. 32 tervel vabatahtlikul tehtud ravimite koostoime uuringust saadud andmed näitavad, et esimesel päeval, kui idebenooni manustati suu kaudu annuses 300 mg kolm korda ööpäevas, CYP3A4 substraadi midasolaami metabolism nende kahe ravimpreparaadi koosmanustamisel ei muutunud. Pärast midasolaami korduvat manustamist koos 300 mg idebenooniga kolm korda ööpäevas suurenesid midasolaami C_{max} ja AUC vastavalt 28% ja 34%. Seega tuleb idebenooni saavatele patsientidele manustada ettevaatusega CYP3A4 substraate, mis on teadaolevalt kitsa terapeutilise indeksiga, näiteks alfentaniil, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, tsüklosporiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus või tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin).

Idebenoon võib inhibeerida P-glükoproteiini (P-gp) ja võib suurened nt dabigatraan-eteksilaadi, digoksiini või aliskireeni plasmakontsentratsioon. Neid ravimeid tuleb idebenooni saavatele patsientidele manustada ettevaatusega. Idebenoon ei ole P-gp substraat *in vitro*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Idebenooni ohutus rasedatele ei ole tõestatud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset reproduktsioonitoksilisust. Idebenooni tohib manustada rasedatele või rasestumisvõimelistele naistele ainult siis, kui ravitoime kasulikkust peetakse suuremaks kui võimalikku riski.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et idebenoon eritub piima (vt lõik 5.3). Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Raxone'ga katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed idebenooniga kokkupuutest inimeste viljakusele avalduva toime kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Raxone ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Idebenooni kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed on kerge kuni mõõdukas kõhulahtisus (tavaliselt ei ole selle pärast vaja ravi katkestada), nasofarüngiit, köha ja seljavalu.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on esitatud tabel LHONiga patsientide osalusel läbi viidud kliiniliste uuringute käigus avastatud või turustamisjärgselt muude näidustuste kohta teatatud järgmiste kõrvaltoimete kohta. Esinemissagedused on rühmitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Väga sage
	Bronhiit	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, aneemia, leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	Teadmata

Organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Sagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Krambid, deliirium, hallutsinatsioonid, ärevus, düskineesia, hüperkineesia, poriomaania, pearinglus, peavalu, rahutus, uimasus	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	liveldus, oksendamine, anoreksia, düspepsia	Teadmata
Hepatobiliaarsed häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, alkaalfosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine veres, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, hepatiit	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, sügelus	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Asoteemia, kromatuuria	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Halb enesetunne	Teadmata

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutest RHODOS, LEROS ja PAROS ei ole saadud teateid üleannustamise kohta. Lõigus 4.8 esitatud ohutusprofiiliga kooskõlas olevates kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid koguses kuni 2250 mg ööpäevas.

Idebenooni spetsiifiline antidoot puudub. Vajadusel tuleb rakendada toetavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, teised psühhostimulaatorid ja nootroopikumid; ATC -kood: N06BX13.

Toimemehhanism

Lühikese ahelaga bensokinoon idebenoon on antioksidant, mis on eeldatavasti võimeline kandma elektrone otse mitokondriaalse elektrontransportahela III kompleksi, jättes vahele I kompleksi ja taastades katsetingimustes I kompleksi puudulikkuse korral raku energia (ATP) tootmise. Sarnaselt

võib LHONi korral idebenoon kanda elektronid otse elektrontransportahela III kompleksi, jättes vahele I kompleksi, mida mõjutavad kõik kolm LHONi põhjustavat primaarset mtDNA mutatsiooni, ning taastades raku ATP tootmise.

Selle biokeemilise toimetehhanismi kohaselt võib idebenoon reaktiveerida LHONiga patsientide võrkkesta elujõulised, kuid mitteaktiivsed ganglionrakud (RGCd). Olenevalt sümptomite ilmnemise ajast ja juba mõjutatud RGCde osakaalust võib idebenoon aidata taastada halvenenud nägemisega patsientidel nägemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Idebenooni kliinilist ohutust ja efektiivsust LHONi ravis on hinnatud ühes topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (RHODOS). Pikaajalist efektiivsust ja ohutust on uuritud müügiloo väljastamise järgses avatud uuringus (LEROS). Pikaajalist ohutust uuriti müügiloo saamisele järgnevas mittesekkuvas ohutusuuringus (PAROS).

Uuringus RHODOS osales kokku 85 LHONiga patsienti vanuses 14...66 eluaastat, kellel oli üks kolmest primaarsest mtDNA mutatsioonist (G11778A, G3460A või T14484C) ja kelle haigus oli kestnud kuni 5 aastat. Patsiendid said 24 nädala (6 kuu) kestel ööpäevas kas 900 mg Raxonet või platseebot. Raxonet manustati annuses 300 mg kolm korda ööpäevas koos toiduga.

Esmane tulemusnäitaja „parim taastatud nägemisteravus (VA)” määratleti ETDRSi tabelleid kasutades silma VA paranemise kõige positiivsema tulemusena uuringu algusest kuni 24. nädalani. Peamine teisene tulemusnäitaja „parima VA muutus” oli erinevus vasaku või parema silma 24. nädala parima VA ja uuringu alguse parima VA vahel (tabel 1).

Tabel 1. RHODOS: parim taastatud VA ja parima VA muutus uuringu algusest kuni 24. nädalani

Tulemusnäitaja (ITT)	Raxone (N = 53)	Platseebo (N = 29)
Esmane tulemusnäitaja: parim taastunud VA (keskmine ± SE; 95% CI)	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064; kolm tähte (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Peamine teisene tulemusnäitaja: parima VA muutus (keskmine ± SE; 95% CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120; kuus tähte (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Korduvmõõtmiste segamudeli analüüs

Ühe platseeborühma patsiendi nägemine paranes uuringu alguses jätkuvalt. Selle patsiendi väljajätmisel olid tulemused sarnased ITT rühma tulemustega; nagu eeldati, oli idebenooni- ja platseeborühma erinevus veidi suurem.

* logMAR – väikseima nurklahutuse logaritm ([Logarithm](#) of the [Minimum Angle of Resolution](#))

Uuringus RHODOS määratleti eelnevalt kindlaksmääratud analüüsiga nende patsientide osakaal, kellel oli uuringu alguses VA ≤0,5 logMAR ja see halvenes tasemele ≥1,0 logMAR. Selles väikeses patsientide alarühmas (n=8) ei halvenenud idebenoonirühmas 6 patsiendist ühelgi VA tasemeni ≥1,0 logMAR, samas kui platseeborühmas esines selline halvenemine 2 patsiendil 2st.

RHODOSe järelkontrolli vaatlusuuringus, mille kestus oli üks visiit, näitasid 58 patsiendi VA hindamised, mis saadi keskmiselt 131 nädalat pärast ravi katkestamist, et Raxone toime võib säilida.

Uuringu RHODOS järel viidi läbi ravivastusega patsientide analüüs, milles hinnati nende patsientide osakaalu, kelle vähemalt ühe silma VA taastumine uuringu algusest saadik oli kliiniliselt oluline, määratletuna järgmiselt: i) VA paranemine: ETDRS-tabelil mitte ühegi tähe tuvastamisest kuni vähemalt viie tähe tuvastamiseni; või ii) VA paranemine vähemalt kümne tähe võrra ETDRS-tabelil. Tulemused on esitatud tabelis 2, sh toetavad andmed 62 LHONiga patsiendi kohta, kes manustasid Raxonet laiendatud juurdepääsu programmi (EAP) raames, ning 94 ravimata patsiendi kohta, kes osalesid haigusjuhuuuringus (Case Record Survey, CRS).

Tabel 2. Patsientide osakaal, kelle VA taastumine kuus kuud pärast uuringu algust oli kliiniliselt oluline

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Platseebo (N=29)
Ravivastusega patsiendid (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3%)
EAP ja CRS	EAP – Raxone (N=62)	CRS – ravimata patsiendid (N=94)
Ravivastusega patsiendid (N, %)	19 (30,6%)	18 (19,1%)

Ravivastusega patsientide arv EAPs suurenes, kui ravikestus pikenes: 6-kuulise ravi korral moodustas see 30,6% (19 patsienti 62st) ja 12-kuulise ravi korral 36,2% (17 patsienti 47st).

Avatud uuringus LEROS osales kokku 199 LHONiga patsienti. Enam kui pooltel (112 [56,6%]) oli mutatsioon G1178A, samas kui 34 patsiendil (17,2%) oli mutatsioon T14484C ja 35 patsiendil (17,7%) mutatsioon G3460A. Keskmine vanus uuringu alguses oli 34,2 aastat. Patsiendid said 24 kuu jooksul 900 mg Raxonet ööpäevas. Raxonet manustati 300 mg kolm korda ööpäevas koos toiduga.

Uuringu LEROS esmane tulemusnäitaja oli ravist kliiniliselt oluliselt kasu saanud silmade osakaal (st nägemisteravuse kliiniliselt oluline paranemine võrreldes ravi algusega või kliiniliselt oluline stabiliseerumine) 12. kuul patsientidel, kes alustasid ravi Raxonega ≤ 1 aasta pärast sümptomite tekkimist, võrreldes välises uuringus National History (NH) osalenud patsientide silmadega. Kliiniliselt olulist kasu täheldati 42,3% uuringus LEROS osalenud patsientide silmadest, erinevalt 20,7% uuringus NH osalenud patsientide silmadest. Kliiniliselt tähendab see olulist 104% suhtelist paranemist võrreldes uuringu NH kontrollrühma patsientide silmades tekkida võiva spontaanse kliiniliselt olulise kasuga. Hinnanguline erinevus ravi- ja kontrollrühma vahel oli statistiliselt oluline (p-väärtus 0,0020) Raxone kasuks; šansside suhe oli 2,286 (95% CI; 1,352; 3,884).

Üks uuringu LEROS teisestest tulemusnäitajatest oli kliiniliselt oluliselt kasu saanud silmade osakaal nendel patsientidel, keda raviti Raxonega > 1 aasta pärast sümptomite tekkimist ja kelle nägemisteravus oli kliiniliselt oluliselt paranenud võrreldes ravi algusega või kliiniliselt oluliselt stabiliseerunud (ravieelne nägemisteravus üle 1,0 logMAR püsis) 12. kuul võrreldes uuringu NH kontrollrühmaga. Kliiniliselt olulist kasu täheldati 50,3% uuringus LEROS osalenud patsientide silmadest, erinevalt 38,6% uuringus NH osalenud patsientide silmadest. Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline Raxone kasuks; p-väärtus oli 0,0087 ja šansside suhe (95% CI) oli 1,925 (1,179; 3,173).

Kokku 198 patsienti said ravi Raxonega ja kaasati ohutuspopulatsiooni. Ohutuspopulatsioonis oli ravi keskmine kestus 589,17 päeva (vahemik: 1...806 päeva), mis on samaväärne ekspositsiooni kogukestusega 319,39 inimaastat. Kokku 154 patsienti (77,8%) said ravi > 12 kuu jooksul. Kokku 149 patsienti (75,3%) raviti > 18 kuu jooksul; > 24 kuu jooksul said ravi 106 patsienti (53,5%). Kokku 154 patsienti (77,8%) teatasid raviga seotud kõrvaltoimetest. Teatatud kõrvaltoimed olid enamjaolt kerged või mõõdukad; Raxone rühmas teatasid 13 patsienti (6,6%) rasketest kõrvaltoimetest. Nelikümmend üheksa patsienti (24,7%) teatasid kõrvaltoimetest, mis olid uuringuarsti arvates raviga seotud. Kahekümne seitsmel patsiendil (13,6%) esinesid tõsised kõrvaltoimed ja kümnel patsiendil (5,1%) tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu tuli uuringuravi jäädavalt katkestada. Uuringusse LEROS kaasatud LHONiga patsientidel ei ole uusi ohutusprobleeme ilmnenud.

PAROS oli müügiloo saamisele järgnev mittesekkuv ohutusuuring, mille eesmärk oli koguda ohutuse ja efektiivsuse kestevandmeid kliinilistes tavatingimustes patsientidel, kes said LHONi raviks Raxonet. See uuring viidi läbi 26 keskuses kuues Euroopa riigis (Austria, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka, Itaalia ja Holland).

Pikaajalises ohutusuuringus PAROS said Raxonega ravi ning kaasati ohutuspopulatsiooni kokku 224 LHONiga patsienti, kelle vanuse mediaan oli ravi alguses 32,2 aastat. Üle pooltel patsientidest (52,2%) oli G11778A mutatsioon; 17,9%-l oli T14484C mutatsioon, 14,3%-l G3460A mutatsioon ja 12,1%-l teised mutatsioonid. Nende patsientide ravi kestus on esitatud allolevas tabelis 3.

Tabel 3. Ravi kestus (ohutuspopulatsioon)

Ravi kestus	Ravi alguse seisuga idebenooniga varem ravimata	Ravi alguse seisuga idebenooniga varem ravitud	Kõik
Nr	39	185	224
1. päev	39 (100,0%)	185 (100,0%)	224 (100,0%)
≥ 6 kuud	35 (89,7%)	173 (93,5%)	208 (92,9%)
≥ 12 kuud	30 (76,9%)	156 (84,3%)	186 (83,0%)
≥ 18 kuud	20 (51,3%)	118 (63,8%)	138 (61,6%)
≥ 24 kuud	14 (35,9%)	93 (50,3%)	107 (47,8%)
≥ 30 kuud	8 (20,5%)	68 (36,8%)	76 (33,9%)
≥ 36 kuud	8 (20,5%)	54 (29,2%)	62 (27,7%)

Ravi keskmine kestus on 765,4 päeva (standardhälve 432,6 päeva)

Raxone pikaajalist ohutusprofiili LHONiga patsientide ravis hinnati tavapärase kliinilise käsitluse tingimustes.

Kokku 130 patsienti (58,0% ohutuspopulatsioonist) teatasid 382-st raviga seotud kõrvaltoimest. Üksteist patsienti (4,9%) teatasid rasketest kõrvaltoimetest. Viiskümmend patsienti (22,3%) teatasid 82-st raviga seotud kõrvaltoimest, mis olid uuringuarsti arvamuse järgi ravimiga seotud. Kolmekümne neljal patsiendil (15,2%) oli 39 raviga seotud kõrvaltoimet, mis viisid Raxonega ravi katkestamiseni. Kahekümne viiel patsiendil (11,2%) tekkis 31 tõsist raviga seotud kõrvaltoimet.

Uuringus oli üks surmajuhtum: 81-aastane meespatsient, kes suri terminaalsesse eesnäärmevähki, mis ei olnud uurija hinnangul Raxonega seotud.

Uuringus PAROS ei ole LHONiga patsientide pikaajalisel ravimisel Raxonega tavapärase kliinilise käsitluse tingimustes uusi ohutusprobleeme tuvastatud. Uuringus PAROS täheldatud Raxone ohutusprofiil oli sarnane eelmises avatud uuringus täheldatuga (uuring LEROS).

Lapsed

Kliinilistes uuringutes Friedreichi ataksiaga patsientidel manustati idebenooni koguses ≥ 900 mg ööpäevas kuni 42 kuud 32 patsiendile vanuses 8...11 aastat ja 91 patsiendile vanuses 12...17 aastat. Uuringus RHODOS ja LHONi EAPs manustati idebenooni koguses 900 mg ööpäevas kuni 33 kuu jooksul 3 patsiendile vanuses 9...11 aastat ja 27 patsiendile vanuses 12...17 aastat. Uuringusse PAROS kaasati ainult üheksa alla 14-aastast patsienti, kes said Raxonet annuses 900 mg ööpäevas.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse seda infotehte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Toit suurendab idebenooni biosaadavust ligikaudu 5...7 korda ja seetõttu peab Raxonet alati manustama koos toiduga. Tablette ei tohi purustada ega närida.

Raxone suukaudsel manustamisel imendub idebenoon kiiresti. Korduvannuste manustamisel saavutatakse idebenooni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid keskmiselt ühe tunni jooksul (keskmine 0,67 tunnine vahemik: 0,33...2,00 tundi).

Jaotumine

Katseandmed on näidanud, et idebenoon läbib hematoentsefaalbarjääri ja jaotub ajukoes suurtes kontsentratsioonides. Pärast suukaudset manustamist on silma vesivedelikus tuvastatavad idebenooni farmakoloogiliselt olulised kontsentratsioonid.

Biotransformatsioon

Metabolism toimub külgahela oksüdatiivse lühendamise, kinoonitsükli vähendamise ning glükuroniidide ja sulfaatidega konjugeerimise kaudu. Idebenoonil on ulatuslik esmase passaaži metabolism, mis tekitab idebenooni konjugaate (glükuroniidid ja sulfaadid (IDE-C)) ja I faasi metaboliite QS10, QS6 ja QS4 ning neile vastavaid II faasi metaboliite (glükuroniidid ja sulfaadid (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Peamised metaboliidid plasmas on IDE-C ja QS4+QS4-C.

Eritumine

Ulatusliku esmase passaaži tõttu olid idebenooni plasmakontsentratsioonid üldjuhul mõõdetavad ainult kuni 6 tundi pärast 750 mg Raxone suukaudset manustamist kas ühekordse suukaudse annusena või pärast kolm korda päevas manustatavaid korduvannuseid (14 päeva). Peamine eritumistee on metabolism ja suurem osa annusest väljutatakse neerude kaudu metaboliitidena. Pärast 750 mg Raxone ühekordset suukaudset annust või kordusannuseid olid uriinis kõige sagedamini esinevad idebenooni metaboliidid QS4+QS4-C, mis moodustasid manustatud koguanusest keskmiselt 49,3...68,3%. QS6+QS6 moodustasid 6,45...9,46%, samas kui QS10+QS10-C ja IDE+IDE-C olid 1% lähedal või alla selle.

Lineaarsus/mittelineaarsus

I faasi farmakokineetilistes uuringutes täheldati idebenooni plasmakontsentratsioonide proportsionaalset suurenemist annuste 150 mg kuni 1050 mg korral. Ei idebenooni ega selle metaboliitide farmakokineetika ei sõltu ajast.

Maksa- või neerukahjustus

Nende patsiendirühmade kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Kuigi kliiniliste uuringute kogemused LHONiga laste ravis piirduvad vähemalt 14-aastaste lastega, ei avastatud farmakokineetiliste uuringute (milles osalesid vähemalt 8-aastased Friedreichi ataksiaga lapsed) farmakokineetiliste andmete põhjal ühtegi märkimisväärset erinevust idebenooni farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K25)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Makrogool (3350)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lapsekindla avamist tuvastada võimaldava valge keeratava polüpropüleenist korgiga valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, mis sisaldavad 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1020/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. september 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. June 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja esitab igal aastal täiendavaid aruandeid mis tahes uue teabe kohta seoses ravimi efektiivsuse ja ohutusega Leberi päriliku optilise neuropaatiaga (<i>Leber Hereditary Optic Neuropathy</i> , LHON) patsientidel.	Igal aastal samaaegselt perioodilise ohutusaruande esitamisega (vajaduse korral)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI/ HDPE-PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raxone 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
idebenoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast FCF (E110). Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1020/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Raxone 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Välispakendile on lisatud 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number} kui on riiklikult kohaldatav

Ei kohaldata sisepakendile.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Raxone 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid idebenoon

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Raxone ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Raxone võtmist
3. Kuidas Raxonet võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Raxonet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Raxone ja milleks seda kasutatakse

Raxone sisaldab idebenooni.

Idebenoon on aine, mida kasutatakse nägemiskahjustuse raviks täiskasvanutel ja noorukitel, kellel on silmahaigus Leberi pärilik optiline neuropaatia (LHON).

- See silmahaigus on pärilik.
- Seda põhjustab probleem teie geenides (geneetiline mutatsioon), mis kahjustab silma nägemisnärvi rakkude võimet toota normaalseks toimimiseks energiat, mistõttu need rakud muutuvad mitteaktiivseks.
- LHON võib põhjustada nägemise nõrgenemist nägemisnärvi rakkude mitteaktiivsuse tõttu.

Ravi Raxonega võib taastada rakkude energiatootmisvõime, nii et mitteaktiivsed nägemisnärvi rakud hakkavad taas toimima. See võib teatud määral parandada nõrgenenud nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Raxone võtmist

Raxonet ei tohi võtta

- kui olete idebenooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Raxone võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme vere, maksa või neerudega.

Uriini värvuse muutus

Raxone võib muuta teie uriini punakaspruuniks. Selline värvuse muutus on kahjutu, selle pärast ei ole vaja ravi muuta. Värvuse muutus võib aga viidata sellele, et teil on probleeme neerude või põiega.

- Teatage oma arstile, kui teie uriini värvus muutub.
- Ta võib võtta uriiniproovi, et kontrollida, kas värvuse muutus ei viita muudele probleemidele.

Testid

Teie arst kontrollib teie nägemist, enne kui hakkate seda ravimit manustama ja seejärel korrapärastel visiitidel ravimi võtmise ajal.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lapsed, sest Raxone ohutus ja ravitoime alla 12-aastaste patsientide puhul ei ole teada.

Muud ravimid ja Raxone

Mõnel ravimil võib olla Raxonega koostoimeid. Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eelkõige mõnda järgmistest:

- antihistamiinid allergia raviks (astemisool, terfenadiin);
- kõrvetiste ravimid (tsisapriid);
- Tourette'i sündroomiga seotud motoorsete ja vokaalsete tikkide ravimid (pimosiid);
- südame rütmihäirete ravimid (kinidiin);
- migreeniravimid (dihüdroergotamiin, ergotamiin);
- narkoosi viimiseks kasutatavad ravimid, mida nimetatakse anesteetikumideks (alfentaniil);
- reumatoidartriidi ja psoriaasi korral kasutatavad põletikuravimid (tsüklosporiin);
- ravimid siiratud elundi äratõuke ennetamiseks (siroliimus, takroliimus);
- tugevad valuvaigistid, mida nimetatakse opioidideks (fentanüül).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- Teie arst kirjutab teile Raxonet välja ainult siis, kui ravi kasulikkus on suurem kui lootele tekkivad riskid.
- Raxone võib erituda emapiima. Kui te toidate rinnaga, peab teie arst teiega aru selle üle, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravimi võtmine. Selles võetakse arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravimist saadavat kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Raxone ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Raxone sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast (E 110)

- Raxone sisaldab laktoosi (suhkruliik). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Raxone sisaldab päikeseloojangukollast (E 110), mis on värvaine. See võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Raxonet võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on 2 tabletti kolm korda ööpäevas, kokku 6 tabletti ööpäevas.

Ravimi võtmine

- Võtke tablette koos toiduga, see aitab imenduda suuremal ravimikogusel maost verre.
- Neelake tabletid tervelt koos klaasitäie veega.
- Ärge purustage ega närige tablette.
- Võtke tablette iga päev samal ajal, näiteks hommiku-, lõuna- või õhtusöögi ajal.

Kui te võtate Raxonet rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Raxonet rohkem kui ette nähtud, pidage viivitamata nõu oma arstiga.

Kui te unustate Raxonet võtta

Kui te unustate annuse võtta, jätke see vahele. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Raxone võtmise

Enne Raxone kasutamise lõpetamist pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasneda järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- nasofarüingiit (nohu);
- köha.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus (kerge kuni mõõdukas, tavaliselt ei ole selle pärast vaja ravi katkestada);
- seljavalu.

Teadmata esinemissagedus (esinemissagedust ei saa hinnata kättesaadavate andmete alusel):

- bronhiit;
- muutused vereproovide tulemustes: (vere valge- või punaliblede või trombotsüütide väike arv);
- vere kolesterooli- või rasvasisalduse suurenemine – seda näitavad proovid;
- krambid, segadustunne, ebareaalsete asjade nägemine või kuulmine (hallutsinatsioonid), ärevustunne, kontrollimatud liigutused, kalduvus ära eksida, pearinglus, peavalu, rahutus, uimasus koos võimetusega normaalselt tegutseda ja mõelda;
- iiveldus, oksendamine, isutus, seedehäired;
- teatud maksaensüümide suur aktiivsus organismis, mis tähendab, et teil on probleeme maksaga – seda näitavad proovid, suur bilirubiinisaldus – võib muuta teie naha ja silmavalged kollaseks, hepatiit;
- lööve, sügelus;
- valu jäsemetes;
- suur vere lämmastikuhäire – seda näitavad proovid, uriini värvuse muutus;
- üldine halb enesetunne.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Raxonet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Raxone sisaldab

- Toimeaine on idebenoon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idebenooni.
- Teised koostisosad on:
tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K25), magneesiumstearaat ja kolloidne veevaba ränidioksiid;
tableti õhuke polümeerikate: makrogool, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid, päikeseloojangukollane (E110).

Kuidas Raxone välja näeb ja pakendi sisu

- Raxone õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ümmargused, kumerad ja 10 mm diameetriga tabletid, mille ühele poolele on graveeritud „150”.
- Raxonet turustatakse valgetes plastpudelites. Pudelis on 180 tabletti.

Müügiloo hoidja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

Tootja

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Tel.: +36 70 612 7768

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Tel: +48 799 090 131

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.