

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Raxone 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 46 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 0,23 mg farbiva nazývaného oranžová žlt' FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 10 mm, s vyrytým číslom „150“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Raxone je indikovaný na liečbu poruchy zraku dospievajúcim a dospelým pacientom s Leberovou hereditárnou optickou neuropatiou (LHON) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s LHON.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka idebenónu je 900 mg/deň (300 mg užívaných 3-krát denne).

Údaje týkajúce sa nepretržitej liečby idebenónom trvajúcej až 24 mesiacov sú dostupné ako súčasť prebiehajúceho, otvoreného klinického skúšania kontrolovaného prirodzeným priebehom ochorenia (pozri časť 5.1).

Špeciálne populácie

Staršie osoby

U starších pacientov nie je pri liečbe LHON potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek boli skúmaní. Nie je však možné poskytnúť žiadne špecifické odporúčania ohľadne dávkovania. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene alebo

obličiek je potrebné postupovať obozretne, pretože nežiaduce udalosti viedli k dočasnému prerušeniu liečby alebo ukončeniu liečby (pozri časť 4.4).

Keďže chýbajú dostatočné klinické údaje, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má postupovať obozretne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Raxone u pacientov s LHON mladších ako 12 rokov neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ohľadne dávkovania však nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania.

Spôsob podávania

Raxone filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Tablety sa nemajú lámať ani žuvať. Liek Raxone sa má podávať s jedlom, pretože jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť idebenónu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní podľa miestnej klinickej praxe.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Pri predpisovaní lieku Raxone pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebné postupovať obozretne. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa hlásili nežiaduce udalosti, ktoré viedli k dočasnému prerušeniu liečby alebo k ukončeniu liečby.

Chromatúria

Metabolity idebenónu sú farebné a môžu zapríčiniť chromatúriu, t.j. červenohnedé zafarbenie moču. Tento účinok je neškodný, nesúvisí s hematúriou a nevyžaduje si zmenu dávky alebo ukončenie liečby. Je však potrebné postupovať obozretne a zaistiť, aby chromatúria nemaskovala zmeny zafarbenia moču z iných dôvodov (napr. z dôvodu poruchy obličiek alebo krvi).

Laktóza

Liek Raxone obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať liek Raxone.

Oranžová žlt'

Liek Raxone obsahuje farbivo oranžovú žlt' (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Z údajov z *in vitro* štúdií vyplynulo, že idebenón a jeho metabolit QS10 nemajú vplyv na systémovú inhibíciu izoforiem cytochrómu P450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v klinicky významných koncentráciách idebenónu alebo QS10. Okrem toho sa nepozorovala indukcia CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vivo je idebenón slabým inhibítorom CYP3A4. Z údajov štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej 32 zdravých dobrovoľníkov vyplýva, že v prvý deň perorálneho podávania idebenónu v dávke 300 mg t.i.d. sa metabolizmus midazolamu, substrátu CYP3A4, nezmenil, keď sa obidva lieky podávali spolu. Po opakovanom podávaní sa C_{max} midazolamu zvýšila o 28 % a AUC sa zvýšila o 34 %, keď sa midazolam podával v kombinácii s idebenónom v dávke 300 mg t.i.d. Substráty CYP3A4, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index, ako je alfentanil, astemizol, terfenadín, cisaprid, cyklosporín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus, takrolimus alebo ergotové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín), sa preto majú podávať obozretne u pacientov užívajúcich idebenón.

Idebenón môže inhibovať P-glykoproteín (P-gp) s možným zvýšením expozície napr. dabigatran etexilátu, digoxínu alebo aliskirénu. Tieto lieky je potrebné podávať opatrne u pacientov užívajúcich idebenón. Idebenón nie je substrátom pre P-gp *in vitro*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť idebenónu u gravidných žien nebola stanovená. Zo štúdie na zvieratách nevyplývajú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu. Idebenón sa má podávať gravidným ženám alebo ženám vo fertilnom veku, ktoré môžu otehotnieť, len ak sa usúdi, že prínos terapeutického účinku preváži akékoľvek potenciálne riziko.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie idebenónu do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Raxone, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve expozície idebenónu na fertilitu človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Raxone nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na idebenón sú mierna až stredne závažná hnačka (ktorá si zvyčajne nevyžaduje ukončenie liečby), nazofaryngitída, kašeľ a bolesť chrčta.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú v tabuľke uvedené nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v klinických skúškaniach zahŕňajúcich pacientov s LHON, alebo ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh v iných indikáciách. Zoskupenia frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Bronchitída	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, anémia, leukocytopénia, trombocytopénia, neutropénia	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi	Neznáme
Poruchy nervového systému	Záchvaty, delírium, halucinácie, agitácia, dyskinéza, hyperkinéza, poriománia, závraty, bolesť hlavy, nepokoj, strnulosť	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Nauzea, vracanie, anorexia, dyspepsia	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, hepatitída	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, pruritus	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť v končatine	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Azotémia, chromatúria	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Nevoľnosť	Neznáme

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiách RHODOS, LEROS a PAROS nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. V klinických štúdiách boli podávané dávky až 2 250 mg/deň s bezpečnostným profilom, ktorý sa zhodoval s profilom uvedeným v časti 4.8.

Pre idebenón neexistuje žiadne konkrétne antidotum. V prípade potreby sa má poskytnúť podporná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresíva, Iné psychostimulanciá a nootropiká;
ATC kód: N06BX13

Mechanizmus účinku

Idebenón, benzochinón s krátkym reťazcom, je antioxidant, o ktorom sa predpokladá, že za experimentálnych podmienok deficiencie komplexu I je schopný prenášať elektróny priamo do komplexu III mitochondriálneho reťazca na prenos elektrónov, čím sa obíde komplex I a obnoví

vytváranie bunkovej energie (ATP). Idebenón môže v prípade LHON podobným spôsobom prenášať elektróny priamo do komplexu III reťazca na prenos elektrónov, čím sa obíde komplex I, ktorý je ovplyvnený všetkými tromi primárnymi mutáciami mtDNA spôsobujúcimi LHON, a obnoví sa vytváranie ATP v bunke.

Podľa tohto biochemického spôsobu účinku idebenón môže u pacientov s LHON reaktivovať životaschopné, ale neaktívne gangliové bunky sietnice (RGC). V závislosti od času nástupu symptómov a pomeru buniek RGC, ktoré už sú postihnuté, idebenón môže podporiť obnovu zraku u pacientov, ktorí zrak stratili.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť idebenónu v prípade LHON boli hodnotené v jednej dvojito zaslepenej randomizovanej štúdii kontrolovanej placebom (RHODOS). Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť sa skúmali v otvorenej štúdii po schválení lieku (LEROS). Dlhodobá bezpečnosť sa skúmala v neintervenčnej štúdii bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PAROS).

Do štúdie RHODOS bolo zaradených 85 pacientov s LHON vo veku 14 - 66 rokov, ktorí mali niektorú z 3 primárnych mutácií mtDNA (G11778A, G3460A alebo T14484C), u ktorých ochorenie trvalo maximálne 5 rokov. Pacienti dostávali počas 24 týždňov (6 mesiacov) buď liek Raxone v dávke 900 mg/deň alebo placebo. Liek Raxone sa podával vždy s jedlom v troch dávkach po 300 mg denne.

Primárny koncový bod „najlepšia obnova zrakovej ostrosti (VA- visual acuity)“ bol definovaný ako výsledok najpozitívnejšieho zlepšenia VA v 24. týždni oproti začiatku na základe grafov ETDRS. Hlavný sekundárny koncový bod „zmena najlepšej VA“ bol meraný ako rozdiel medzi najlepšou VA na ľavom alebo na pravom oku v 24. týždni oproti začiatku (tabuľka 1).

Tabuľka 1: RHODOS: Najlepšia obnova VA a zmena najlepšej VA v 24. týždni oproti začiatku

Parameter (ITT)	Raxone (n=53)	Placebo (N=29)
Primárny koncový bod: Najlepšia obnova VA (priemer $\pm$ SE; 95 % IS)	logMAR* $-0,135 \pm 0,041$	logMAR $-0,071 \pm 0,053$
	logMAR $-0,064$, 3 písmená ($-0,184$; $0,055$) p = 0,291	
Hlavný sekundárny koncový bod: Zmena najlepšej VA (priemer $\pm$ SE; 95 % IS)	logMAR $-0,035 \pm 0,046$	logMAR $0,085 \pm 0,060$
	logMAR $-0,120$, 6 písmen ($-0,255$; $0,014$) p = 0,078	

Analýza podľa zmiešaného modelu opakovaných meraní

U jedného pacienta v skupine dostávajúcej placebo sa na začiatku zaznamenala priebežná spontánna obnova zraku.

Vylúčenie tohto pacienta zo štúdie viedlo k podobným výsledkom ako v skupine pacientov ITT; rozdiel medzi skupinou užívajúcou idebenón a skupinou dostávajúcou placebo bol podľa očakávaní trochu výraznejší

*logMAR – logaritmus minimálneho uhla rozlíšenia ([Logarithm](#) minimum Angle of Resolution)

Na základe vopred špecifikovanej analýzy v štúdii RHODOS bol stanovený pomer pacientov s VA na začiatku $\leq 0,5$ logMAR, u ktorých sa VA zhoršila na $\geq 1,0$ logMAR. V tejto malej podskupine pacientov (n=8) sa nezhoršil zrak žiadnemu zo 6 pacientov v skupine užívajúcej idebenón na $\geq 1,0$ logMAR, zatiaľ čo takéto zhoršenie sa prejavilo u 2 pacientov z 2 v skupine dostávajúcej placebo.

V pozorovacej nadväzujúcej štúdii RHODOS, v rámci ktorej sa uskutočnila jednorazová kontrola, z hodnotení VA u 58 pacientov získaných priemerne 131 týždňov po ukončení liečby vyplynulo, že účinok lieku Raxone sa môže zachovať.

V rámci štúdie RHODOS sa uskutočnila analýza *post-hoc* reakcií na liečbu a hodnotil sa v nej podiel pacientov, ktorí preukazovali klinicky významnú obnovu VA oproti začiatku aspoň na jednom oku, definovanú buď ako: (i) zlepšenie VA od neschopnosti prečítať jedno písmeno k schopnosti prečítať najmenej 5 písmen na grafe ETDRS; alebo (ii) zlepšenie VA najmenej o 10 písmen na grafe ETDRS. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2 vrátane podporných údajov od 62 pacientov s LHON, ktorí užívali liek Raxone v rámci programu rozšíreného prístupu (EAP), a od 94 neliečených pacientov v rámci prieskumu záznamov prípadov (CRS).

Tabuľka 2: Pomer pacientov s klinicky významnou obnovou VA po 6 mesiacoch oproti začiatku

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Pacienti reagujúci na liečbu (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP a CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-neliečení (N=94)
Pacienti reagujúci na liečbu (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Počet pacientov reagujúcich na liečbu v programe EAP sa zvyšoval s dlhším trvaním liečby, a to z 19 pacientov zo 62 (30,6 %) 6 mesiacov od začiatku liečby na 17 pacientov zo 47 (36,2 %) 12 mesiacov od začiatku liečby.

Štúdia LEROS: do tejto otvorenej štúdie bolo zaradených celkom 199 pacientov s LHON. Viac ako polovica pacientov (112 [56,6 %]) mala mutáciu G11778A, zatiaľ čo 34 (17,2 %) malo mutáciu T14484C a 35 (17,7 %) malo mutáciu G3460A. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 34,2 rokov. Pacienti dostávali liek Raxone v dávke 900 mg/deň počas 24 mesiacov. Liek Raxone sa podával v 3 dávkach po 300 mg denne, vždy s jedlom.

Primárny koncový bod v štúdii LEROS bol podiel očí, pre ktoré sa dosiahol klinicky významný prínos (*Clinically Relevant Benefit*, CRB) (to znamená, pri ktorých došlo ku klinicky relevantnej obnove [*Clinically Relevant Recovery*, CRR] VA oproti začiatku alebo klinicky významnej stabilizácii [*Clinically Relevant Stabilization*, CRS]) v 12. mesiaci u pacientov, ktorí začali liečbu liekom Raxone $\leq$ 1 rok po objavení príznakov v porovnaní s očami pacientov z externej, prirodzene prebiehajúcej (*Natural History*, NH) kontrolnej skupiny. CRB sa pozoroval pri 42,3 % očí pacientov v štúdii LEROS oproti 20,7 % očí pacientov zo skupiny NH. Klinicky to predstavuje relevantné, 104 % relatívne zlepšenie v porovnaní so spontánnym CRB, ku ktorému môže dôjsť v očiach kontrolnej skupiny NH. Odhadovaný rozdiel medzi liečbou a kontrolou bol štatisticky významný (hodnota p 0,0020) v prospech lieku Raxone a predstavoval pomer šanci (*Odds Ratio*, OR) 2,286 (95 % interval spoľahlivosti 1,352; 3,884).

Jeden zo sekundárnych koncových bodov v štúdii LEROS bol podiel očí s CRB u pacientov liečených liekom Raxone $>$ 1 rok po objavení príznakov, s CRR VA oproti začiatku alebo CRS, pri ktorej sa začiatočná VA lepšia ako 1,0 logMAR udržala v 12. mesiaci v porovnaní s externou kontrolnou skupinou NH. CRB sa pozoroval pre 50,3 % očí pacientov v štúdii LEROS a 38,6 % očí NH pacientov. Rozdiel medzi týmito dvoma skupinami bol štatisticky významný v prospech lieku Raxone a predstavoval hodnotu p 0,0087 a OR [95 % IS] 1,925 [1,179; 3,173].

Celkom 198 pacientov dostalo liečbu liekom Raxone a bolo zaradených do populácie na vyhodnotenie bezpečnosti. Priemerné trvanie liečby v populácii bezpečnosti bolo 589,17 dní (rozsah: 1 – 806 dní), čo zodpovedalo celkovej expozícii 319,39 osoborokov. Celkom 154 (77,8 %) pacientov podstúpilo liečbu trvajúcu $>$ 12 mesiacov. Celkom 149 (75,3 %) pacientov podstúpilo liečbu trvajúcu $>$ 18 mesiacov, pričom s $>$ 24-mesačným trvaním to bolo 106 (53,5 %) pacientov. Celkom 154 (77,8 %) pacientov hlásilo nežiaduce príhody objavujúce sa počas liečby. Hlásené nežiaduce príhody boli hlavne miernej alebo strednej závažnosti, 13 (6,6 %) pacientov dostávajúcich liečbu liekom Raxone hlásilo závažné nežiaduce príhody. 49 (24,7 %) pacientov hlásilo nežiaduce príhody, ktoré skúmajúci považoval za súvisiace s liečbou. U 27 (13,6 %) pacientov sa vyskytli závažné nežiaduce príhody a u 10 (5,1 %) sa vyskytli nežiaduce príhody, ktoré viedli k trvalému ukončeniu študijnej liečby. U pacientov s LHON zaradených do štúdie LEROS sa nevyskytli žiadne nové bezpečnostné.

PAROS bola neintervenčná štúdia bezpečnosti po uvedení lieku na trh navrhnutá na získavanie údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti v rutinných klinických podmienkach u pacientov, ktorým bol predpísaný Raxone na liečbu LHON. Táto štúdia sa uskutočňovala v 26 centrách v 6 európskych krajinách (Rakúsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Taliansko a Holandsko).

V dlhodobej štúdii bezpečnosti PAROS sa celkovo 224 pacientov s LHON s mediánom veku 32,2 rokov na začiatku štúdie liečilo liekom Raxone a boli zahrnutí do populácie na vyhodnotenie bezpečnosti. Viac ako polovica pacientov (52,2 %) mala mutáciu G11778A; 17,9 % malo mutáciu T14484C, 14,3 % malo mutáciu G3460A a 12,1 % malo iné mutácie. V tabuľke 3, nižšie, je uvedený čas, ktorí títo pacienti boli na liečbe.

Tabuľka 3: Čas na liečbe (populácia na vyhodnotenie bezpečnosti)

Čas na liečbe	Pred začiatkom štúdie neliečení idebenónom	Pred začiatkom štúdie liečení idebenónom	Všetci
N	39	185	224
1. deň	39 (100,0 %)	185 (100,0 %)	224 (100,0 %)
≥ 6 mesiacov	35 (89,7 %)	173 (93,5 %)	208 (92,9 %)
≥ 12 mesiacov	30 (76,9 %)	156 (84,3 %)	186 (83,0 %)
≥ 18 mesiacov	20 (51,3 %)	118 (63,8 %)	138 (61,6 %)
≥ 24 mesiacov	14 (35,9 %)	93 (50,3 %)	107 (47,8 %)
≥ 30 mesiacov	8 (20,5 %)	68 (36,8 %)	76 (33,9 %)
≥ 36 mesiacov	8 (20,5 %)	54 (29,2 %)	62 (27,7 %)

Priemerné trvanie expozície je 765,4 dní (SD 432,6 dní).

Dlhodobý profil bezpečnosti lieku Raxone pri liečbe pacientov s LHON sa vyhodnocoval pri používaní v podmienkach rutínnej klinickej starostlivosti.

Celkovo 130 pacientov (58,0 % populácie na vyhodnocovanie bezpečnosti) hlásilo 382 nežiaducich udalostí po začatí liečby (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE). Jedenásť (4,9 %) pacientov hlásilo závažné nežiaduce udalosti (Adverse Events, AE). Päťdesiat (22,3 %) pacientov hlásilo 82 TEAE, ktoré skúšajúci považoval za súvisiace s liekom. Tridsaťštyri (15,2 %) pacientov malo 39 TEAE, ktoré viedli k ukončeniu liečby liekom Raxone. U dvadsiatich piatich (11,2 %) pacientov došlo k 31 závažným TEAE.

V štúdii došlo k jednému úmrtiu. Išlo o 81-ročného pacienta, ktorý zomrel na terminálny karcinóm prostaty, ktorý skúšajúci vyhodnotil ako nesúvisiaci s liekom Raxone.

Neidentifikovali sa žiadne nové obavy o bezpečnosť pri dlhodobej liečbe liekom Raxone u pacientov s LHON, keď sa používal v podmienkach rutínnej klinickej starostlivosti v štúdii PAROS.

Bezpečnostný profil lieku Raxone pozorovaný v štúdii PAROS bol podobný ako bezpečnostný profil z predchádzajúcej otvorenej štúdie (štúdie LEROS).

Pediatrická populácia

V klinických skúšaní skúmajúcich Friedreichovu ataxiu až počas 42 mesiacov užívalo idebenón 32 pacientov vo veku od 8 do 11 rokov a 91 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov v dávke ≥ 900 mg/deň. V štúdii RHODOS a v programe EAP u pacientov s LHON až počas 33 mesiacov užívali idebenón celkovo 3 pacienti vo veku od 9 do 11 rokov a 27 pacienti vo veku od 12 do 17 rokov v dávke 900 mg/deň.

V štúdii PAROS bolo zahrnutých len deväť pacientov vo veku menej ako 14 rokov a dostávali liek Raxone v dávke 900 mg/deň.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť idebenónu približne 5-7-násobne, a preto sa liek Raxone má vždy podávať s jedlom. Tablety sa nemajú lámať ani žuvať.

Po perorálnom podaní lieku Raxone sa idebenón rýchlo absorbuje. Pri opakovanom podávaní sa maximálna plazmatická koncentrácia idebenónu dosiahne priemerne do 1 hodiny (medián 0,67 hod., rozsah: 0,33 - 2,00 hod.).

Distribúcia

Experimentálne údaje dokazujú, že idebenón prechádza cez krvno-mozgovú bariéru a je distribuovaný vo významnej koncentrácii v mozgovom tkanive. Po perorálnom podaní možno v komorovom moku oka zaznamenať farmakologicky významnú koncentráciu idebenónu.

Biotransformácia

Metabolizmus prebieha prostredníctvom oxidatívneho skrátenia bočného reťazca a redukciou chinónového kruhu a konjugáciou s glukuronidmi a sulfátmi. Idebenón vykazuje vysokú mieru metabolizmu prvého prechodu, čo vedie ku konjugátom idebenónu (glukuronidy a sulfáty (IDE-C)) a metabolitom fázy I QS10, QS6 a QS4, ako aj ich zodpovedajúcim metabolitom fázy II (glukuronidy a sulfáty (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Hlavné metabolity v plazme sú IDE-C a QS4+QS4-C.

Eliminácia

Vzhľadom na vysoký efekt prvého prechodu boli plazmatické koncentrácie idebenónu zvyčajne merateľné až 6 hodín po perorálnom podaní 750 mg lieku Raxone, ktorý bol podaný buď ako jedna perorálna dávka alebo po opakovanom podaní trikrát denne počas 14 dní. Hlavnou cestou eliminácie je metabolizmus, pričom väčšina dávky sa vylúči obličkami vo forme metabolitov. Po jednorazovej dávke alebo po opakovanej perorálnej dávke 750 mg lieku Raxone sa vylúčili v moči hlavné metabolity odvodené od idebenónu QS4+QS4-C, ktoré predstavovali priemerne 49,3 % až 68,3 % celkovej podanej dávky. Metabolity QS6+QS6 predstavovali 6,45 % až 9,46 %, zatiaľ čo metabolity QS10+QS10-C a IDE+IDE-C sa blížili k 1 % alebo predstavovali menšiu hodnotu ako 1 %.

Linearita/nelinearita

Vo farmakokinetických štúdiách fázy I sa pomerné zvýšenie plazmatickej koncentrácie idebenónu pozorovalo pri dávkach od 150 mg do 1 050 mg. Idebenón ani jeho metabolity neprejavovali farmakokinetiku závislú od času.

Porucha funkcie pečene a obličiek

V prípade týchto skupín pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Aj keď sú skúsenosti získané z klinických skúšaní u detí s LHON obmedzené na pacientov vo veku 14 rokov a starších, farmakokinetické údaje z farmakokinetických štúdií skupín pacientov, ktoré zahŕňali pediatrických pacientov s Friedreichovou ataxiou vo veku 8 rokov a starších, neodhalili významné rozdiely vo farmakokinetike idebenónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy,
mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ kroskaramelózy,
povidón (K25),
stearát horečnatý,
koloidný oxid kremičitý.

Film tablety

Makrogol (3350),
poly(vinylalkohol),
mastenec,
oxid titaničitý,
oranžová žltá FCF (E110).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľaštičky z polyetylénu vysokej hustoty s bielym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom obsahujúce 180 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1020/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ
PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zozname EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizáciách uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii každoročne poskytne aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov s Leberovou hereditárnou optickou neuropatiou (LHON).	Raz ročne, súčasne s predložením periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti (ak sa dá uplatniť).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULE/ŠTÍTOK NA FEAŠTIČKE Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Raxone 150 mg filmom obalené tablety
idebenón

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a farbivo oranžovú žlt' FCF (E110). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1020/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Raxone 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

<PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo} ak je aplikovateľné národne

<Neaplikovateľné pre vnútorný obal.>

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Raxone 150 mg filmom obalené tablety idebenón

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Raxone a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Raxone
3. Ako užívať liek Raxone
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Raxone
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Raxone a na čo sa používa

Liek Raxone obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva idebenón.

Idebenón sa používa na liečbu poruchy zraku u dospelých a dospelievajúcich s ochorením očí, ktoré sa nazýva Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON).

- Táto očná choroba je dedičná – to znamená, že sa vyskytuje v rodinách.
- Vzniká v dôsledku poruchy génov (nazývanej tiež genetická mutácia), ktorá ovplyvňuje schopnosť očných buniek produkovať energiu potrebnú na to, aby mohli normálne fungovať, takže sa stanú neaktívnymi.
- LHON môže viesť k strate zraku, čo je zapríčinené tým, že bunky zodpovedné za zrak nie sú aktívne.

Liečba liekom Raxone môže obnoviť schopnosť buniek produkovať energiu, čo umožní neaktívnym očným bunkám znova fungovať. Môže to viesť k určitému zlepšeniu straty zraku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Raxone

Neužívajte liek Raxone

- ak ste alergický na idebenón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Raxone, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte akékoľvek problémy s krvou, pečeňou alebo obličkami.

Zmena zafarbenia moču

Liek Raxone môže zapríčiniť červenohnedé zafarbenie moču. Táto zmena zafarbenia je neškodná – neznamená, že liečba sa musí zmeniť. Zmena zafarbenia moču by však mohla znamenať, že máte problémy s obličkami alebo s močovým mechúrom.

- Ak sa zmení farba vášho moču, povedzte to lekárovi.
- Lekár môže vykonať vyšetrenie moču a uistiť sa, že za zmenou zafarbenia sa neskrývajú iné problémy.

Testy

Predtým, ako začnete užívať tento liek, lekár skontroluje váš zrak a potom ho bude kontrolovať pri pravidelných kontrolách počas užívania lieku.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí. Nie je totiž známe, či je liek Raxone bezpečný alebo či účinkuje u pacientov mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a liek Raxone

Niektoré lieky sa môžu s liekom Raxone navzájom ovplyvňovať. Povedzte svojmu lekárovi ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, najmä niektorý z týchto liekov:

- antihistaminiká na liečbu alergií (astemizol, terfenadín),
- na liečbu pálenia záhy (cisaprid),
- na liečbu svalových a rečových tikov súvisiacich s Tourettovým syndrómom (pimozid),
- na liečbu porúch srdcového rytmu (chinidín),
- na liečbu migrény (dihydroergotamín, ergotamín),
- na uspanie, ktoré sa nazývajú anestetiká (alfentanil),
- na liečbu zápalu pri reumatoidnej artritíde a psoriáze (cyklosporín),
- na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu (sirolimus, takrolimus),
- na liečbu silnej bolesti, ktoré sa nazývajú opioidy (fentanyl).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Lekár vám predpíše liek Raxone len v prípade, že prínosy liečby sú väčšie ako riziká pre nenarodené dieťa.
- Liek Raxone môže prenikať do materského mlieka. Ak dojčíte, lekár sa s vami porozpráva o tom, či je potrebné zastaviť dojčenie alebo prestať užívať tento liek. Lekár pritom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos lieku pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že liek Raxone ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Raxone obsahuje laktózu a oranžovú žlt' (E110)

- Liek Raxone obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- Liek Raxone obsahuje farbivo, ktoré sa nazýva oranžová žlt' (E110). Toto farbivo môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať liek Raxone

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku užiť

Odporúčaná dávka je 2 tablety trikrát denne, teda celkovo 6 tabliet denne.

Užívanie tohto lieku

- Užívajte tablety s jedlom - pomôže to absorbovať viac lieku zo žalúdka do krvi.
- Tablety prehltajte celé a zapite pohárom tekutiny.
- Tablety nedrviť ani nežuť.
- Užívajte tablety každý deň v rovnakom čase. Napríklad ráno s raňajkami, na poludnie s obedom a večer s večerou.

Ak užijete viac lieku Raxone, ako máte

Ak užijete viac lieku Raxone, ako ste mali, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť liek Raxone

Ak zabudnete užiť dávku, vynechajte zabudnutú dávku. Užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek Raxone

Predtým, ako prestanete užívať tento liek, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- nazofaryngitída (nádcha),
- kašeľ.

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- hnačka (mierna až stredne závažná, ktorá si zvyčajne nevyžaduje ukončenie liečby),
- bolesť chrbta.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- bronchitída,
- zmeny výsledkov krvných testov: nízka hladina bielych krviniek, nízka hladina červených krviniek alebo nízka hladina krvných doštičiek,
- zvýšená hladina cholesterolu alebo tuku v krvi na základe testov,
- záchvaty, pocit zmätenosti, videnie alebo pociťovanie nereálnych vecí (halucinácie), pocit vzrušenia, nekontrolovateľné pohyby, sklon zasnívať sa, závraty, bolesť hlavy, pocit nepokoja, omámenosť a neschopnosť normálne konať alebo myslieť,
- nauzea, vracanie, strata chuti do jedla, porucha trávenia,
- vysoká hladina niektorých pečeňových enzýmov v tele zistená na základe testov, čo znamená, že máte pečeňové problémy - vysoká hladina bilirubínu, v dôsledku čoho vám môže zožltnúť koža a očné bielka, hepatitída (zápal pečene),
- vyrážka, svrbenie,
- bolesť v končatine,
- vysoká hladina dusíka v krvi zistená na základe testov, zmena zafarbenia moču,
- celkový pocit nevoľnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Raxone

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaštičke po EXP:.. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Raxone obsahuje

- Liečivo je idebenón. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idebenónu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mohohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón K25, stearát horečnatý a koloidný oxid kremičitý.
Film tablety: makrogol, poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý, farbivo oranžová žltá (E110).

Ako vyzerá liek Raxone a obsah balenia

- Raxone filmom obalené tablety sú oranžové okrúhle tablety s priemerom 10 mm, s vyrytým číslom „150“ na jednej strane.
- Liek Raxone sa dodáva v bielych plastových fľaštičkách. Každá fľaštička obsahuje 180 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.