

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 46 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,23 mg sončno rumenega barvila FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA oblika

filmsko obložena tableta

Oranžna, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 10 mm ter vtisnjeno oznako »150« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Raxone je indicirano za zdravljenje vidne okvare pri mladostnikih in odraslih z Leberjevo dedno optično nevropatijo (LHON- Leber's Hereditary Optic Neuropathy) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z LHON.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 900 mg idebenona na dan (300 mg trikrat na dan).

Podatki o neprekinjenem zdravljenju z idebenonom do 24 mesecev so na voljo kot del odprtega kliničnega preskušanja, kontroliranega s skupino z naravnim potekom bolezni (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih za zdravljenje LHON posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

Jetrna ali ledvična okvara

Preučevali so bolnike z jetrno ali ledvično okvaro. Kljub tem ni mogoče podati posebnih priporočil o odmerjanju. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno ali ledvično okvaro je treba biti previden, saj so neželeni dogodki povzročili začasno prekinitev ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z ledvično okvaro je zaradi pomanjkanja zadostnih kliničnih podatkov potrebna previdnost.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Raxone pri bolnikih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Raxone je treba pogoltniti cele in z vodo. Tablete se ne smejo prelomiti ali žvečiti. Zdravilo Raxone je treba jemati skupaj s hrano, saj ta poveča biološko uporabnost idebenona.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Bolnike je treba redno spremljati skladno z lokalno klinično prakso.

Jetrna ali ledvična okvara

Kadar se zdravilo Raxone predpiše bolnikom z jetrno ali ledvično okvaro, je potrebna previdnost. Pri bolnikih z jetrno okvaro so poročali o neželenih dogodkih, ki so povzročili začasno prekinitev ali prenehanje zdravljenja.

Kromaturija

Presnovki idebenona so obarvani, zato lahko povzročijo kromaturijo, tj. rdečerjavo obarvan urin. Ta učinek je neškodljiv, ni povezan s hematurijo in ne zahteva nobenega prilagajanja odmerka ali prekinitve zdravljenja. Potrebno je pozorno spremljanje za zagotovitev, da kromaturija ne prikrije sprememb barve zaradi drugih vzrokov (npr. ledvičnih ali krvnih bolezni).

Laktoza

Zdravilo Raxone vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sončno rumeno barvilo

Zdravilo Raxone vsebuje sončno rumeno barvilo (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki iz študij *in vitro* so pokazali, da idebenon in njegov presnovek QS10 ne povzročata sistemske inhibicije izooblik CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 citokroma P450 pri klinično pomembnih koncentracijah idebenona ali QS10. Poleg tega niso opazili indukcije CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Idebenon je blag zaviralec CYP3A4 *in vivo*. Podatki študije interakcij med zdravili pri 32 zdravih prostovoljcih kažejo, da se prvi dan peroralne uporabe 300 mg idebenona trikrat na dan presnova

midazolama, substrata encima CYP3A4, pri sočasni uporabi obeh zdravil ni spremenila. Po ponavljajoči uporabi se je vrednost C_{max} midazolama povečala za 28 %, AUC pa za 34 %, če so midazolam uporabljali v kombinaciji s 300 mg idebenona trikrat na dan. Zato je treba substrate encima CYP3A4, za katere je znano, da imajo ozek terapevtski indeks, kot so alfentanil, astemizol, terfenadin, cisaprid, ciklosporin, fentanil, pimoziid, kinidin, sirolimus, takrolimus ali alkaloidi rženega rožička (ergotamin, dihidroergotamin), pri bolnikih, ki prejemajo idebenon, uporabljati previdno.

Idebenon lahko zavira P-glikoprotein (P-gp) z morebitnim povečanjem izpostavljenosti npr. dabigatraneteksilatu, digoksinu ali aliskirenu. Ta zdravila je treba pri bolnikih, ki prejemajo idebenon, uporabljati previdno. Idebenon ni substrat za P-gp *in vitro*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti idebenona pri nosečnicah niso dokazali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Idebenon se sme pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, za katere je verjetno, da bodo zanosile, uporabljati samo, če zdravnik presodi, da je korist terapevtskega učinka večja od katerega koli morebitnega tveganja.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje idebenona v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Raxone, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku izpostavljenosti idebenonu na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Raxone nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejše poročani neželeni učinki idebenona so blaga do zmerna driska (ki navadno ne zahteva prekinitve zdravljenja), nazofaringitis, kašelj in bolečina v hrbtu.

Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so povzeti neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušanji pri bolnikih z LHON ali v obdobju trženja pri drugih indikacijah. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	zelo pogosti
	bronhitis	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, anemija, levkocitopenija, trombocitopenija, nevtropenija	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zvišana raven holesterola v krvi, zvišana raven trigliceridov v krvi	neznana

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni živčevja	epileptični napad, delirij, halucinacije, agitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, omotica, glavobol, nemir, stupor	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	zelo pogosti
Bolezni prebavil	driska	pogosti
	navzea, bruhanje, anoreksija, dispepsija	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana raven gama-glutamilttransferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, hepatitis	neznana
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	pogosti
	bolečina v udu	neznana
Bolezni sečil	azotemija, kromaturija	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje	neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah RHODOS, LEROS in PAROS niso prejeli nobenega poročila o prevelikem odmerjanju. V kliničnih študijah so uporabili odmerke do 2.250 mg/dan in pokazali, da je varnostni profil skladen z varnostnim profilom, opisanim v poglavju 4.8.

Ni specifičnega antidota za idebenon. Po potrebi je treba nuditi podporno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psihoanaleptiki, Drugi psihostimulansi in učinkovine za obnavljanje celic CŽS;
oznaka ATC: N06BX13

Mehanizem delovanja

Idebenon, benzokinon s kratko verigo, je antioksidant, za katerega se predvideva, da elektrone prenaša neposredno v kompleks III mitohondrijske verige za prenos elektronov, pri tem pa obide kompleks I in ponovno vzpostavi ustvarjanje celične energije (ATP) pri eksperimentalnih pogojih pomanjkanja kompleksa I. Podobno lahko idebenon pri LHON prenaša elektrone neposredno v kompleks III verige

za prenos elektronov in pri tem obide kompleks I, na katerega vplivajo vse tri primarne mutacije mtDNA, ki povzročajo LHON, kar ponovno vzpostavi ustvarjanje celične ATP.

Glede na ta biokemični način delovanja lahko idebenon ponovno aktivira viabilne, vendar neaktivne retinalne ganglijske celice (RGC) pri bolnikih z LHON. Idebenon lahko spodbuja vračanje vida pri bolnikih z izgubo vida, kar je odvisno od časa od pojava simptomov in deleža prizadetih RGC.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost idebenona pri zdravljenju LHON so ocenili v eni dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji (RHODOS). Dolgoročno učinkovitost in varnost so preučili v odprti študiji po odobritvi (LEROS). Dolgoročno varnost so preučevali v neintervencijski varnostni študiji v obdobju trženja (PAROS).

V študijo RHODOS so vključili skupno 85 bolnikov z LHON, starih 14-66 let, s katero koli od 3 primarnih mutacij mtDNA (G11778A, G3460A or T14484C) in trajanjem bolezni, krajšim od 5 let. Bolniki so 24 tednov (6 mesecev) prejeli 900 mg zdravila Raxone na dan ali placebo. Zdravilo Raxone se je dajalo v obliki 3 odmerkov po 300 mg na dan skupaj z obroki.

Primarni opazovani dogodek »najboljša povrnitev vidne ostrine (VA- visual acuity)« je bil opredeljen kot rezultat na očesu z največjim izboljšanjem VA od izhodišča do 24. tedna, pri čemer so uporabili lestvice ETDRS. Glavni sekundarni opazovani dogodek »sprememba najboljše VA« so merili kot razliko med najboljšo VA v levem ali desnem očesu po 24 tednih v primerjavi z izhodiščem (Preglednica 1).

Preglednica 1: RHODOS: najboljša povrnitev VA in sprememba v najboljši VA od izhodišča do 24. tedna

Opazovani dogodek (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Primarni opazovani dogodek: najboljša povrnitev VA (povprečje $\pm$ SE; 95-% IZ)	logMAR* $-0,135 \pm 0,041$	logMAR $-0,071 \pm 0,053$
	logMAR $-0,064$, 3 črke ($-0,184$; $0,055$) p = 0,291	
Glavni sekundarni opazovani dogodek: sprememba najboljše VA (povprečje $\pm$ SE; 95-% IZ)	logMAR $-0,035 \pm 0,046$	logMAR $0,085 \pm 0,060$
	logMAR $-0,120$, 6 črke ($-0,255$; $0,014$) p = 0,078	

Analiza v skladu z mešanim modelom ponovljenih meritev.

Pri enem bolniku v skupini s placebom so ob izhodišču ugotovili trajajočo spontano povrnitev vida. Izključitev tega bolnika je dala podobne rezultate kot v populaciji ITT; kot je bilo pričakovati, je bila razlika med skupinama z idebenonom in placebom rahlo večja.

*logMAR – [Logaritem](#) najmanjšega kota ločljivosti (*Minimum Angle of Resolution*)

Z vnaprej opredeljeno analizo v študiji RHODOS so določili delež bolnikov z očesom z izhodiščno VA $\leq 0,5$ logMAR, pri katerih se je VA poslabšala na $\geq 1,0$ logMAR. V tej majhni podskupini bolnikov (n = 8) se je poslabšanje VA $\geq 1,0$ logMAR pojavilo pri 0 od 6 bolnikov v skupini z idebenonom in 2 od 2 bolnikov v skupini s placebom.

V opazovalni študiji sledenja z enim obiskom za namene ocene VA v študiji RHODOS pri 58 bolnikih, ki se je izvedla povprečno 131 tednov po koncu zdravljenja, so ugotovili, da je učinek zdravila Raxone mogoče vzdrževati.

V študiji RHODOS so izvedli analizo odzivnih bolnikov *post hoc*, s katero so ocenili delež bolnikov s klinično pomembno povrnitvijo VA od izhodišča v vsaj enem očesu, kar je bilo opredeljeno kot: (i) izboljšanje VA od nezmožnosti branja ene črke do zmožnosti branja vsaj 5 črk na lestvici ETDRS ali (ii) izboljšanje VA za vsaj 10 črk na lestvici ETDRS. Rezultati so prikazani v preglednici 2, vključno s podpornimi podatki 62 bolnikov z LHON, ki so uporabljali zdravilo Raxone v programu z razširjenim dostopom (EAP), in 94 nezdravljenih bolnikov v analizi poročil o primerih (CRS).

Preglednica 2: delež bolnikov s klinično pomembno povrnitvijo VA od izhodišča do 6. meseca

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS placebo (N = 29)
Odzivni bolniki (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP in CRS	EAP-Raxone (N = 62)	CRS-nezdravljeni (N = 94)
Odzivni bolniki (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Pri EAP se je število odzivnih bolnikov večalo s trajanjem zdravljenja, tj. od 19 izmed 62 bolnikov (30,6 %) po 6 mesecih do 17 izmed 47 bolnikov (36,2 %) po 12 mesecih.

V študiji LEROS je bilo v to odprto študijo vključenih skupno 199 bolnikov z LHON. Več kot polovica (112 [56,6 %]) jih je imela mutacijo G11778A, medtem ko jih je 34 (17,2 %) imelo mutacijo T14484C, 35 (17,7 %) pa mutacijo G3460A. Povprečna starost ob izhodišču je bila 34,2 leta. Bolniki so zdravilo Raxone prejeli 24 mesecev v odmerku 900 mg/dan. Zdravilo Raxone se je dajalo v 3 odmerkih po 300 mg dnevno, vedno ob obroku.

Primarni opazovani dogodek v študiji LEROS je bil delež oči, ki so v 12. mesecu dosegle klinično pomembno korist (CRB – Clinically Relevant Benefit) (to pomeni, kjer je bilo ugotovljeno bodisi klinično pomembno okrevanje [CRR – Clinically Relevant Recovery] za VA od izhodišča ali klinično pomembna stabilizacija [CRS – Clinically Relevant Stabilization]) pri tistih bolnikih, ki so začeli zdravljenje z zdravilom Raxone ≤ 1 leto po pojavu simptomov, v primerjavi z očmi bolnikov iz zunanje kontrolne skupine z naravnim potekom bolezni. CRB so opazili pri 42,3 % oči pri bolnikih v študiji LEROS, v primerjavi z 20,7 % oči pri bolnikih z naravnim potekom bolezni. Klinično to predstavlja pomembno 104-% relativno izboljšanje v primerjavi s spontano CRB, ki se lahko pojavi pri očeh v kontrolni skupini z naravnim potekom bolezni. Ocenjena razlika med zdravljenjo in kontrolno skupino je bila statistično pomembna (vrednost p 0,0020) v prid zdravlju Raxone, pri čemer je bilo razmerje obetov (OR – Odds Ratio) 2,286 (95-% meje zaupanja 1,352; 3,884).

Eden izmed sekundarnih opazovanih dogodkov v študiji LEROS je bil delež oči s CRB pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Raxone > 1 leto po pojavu simptomov, s CRR za VA od izhodišča ali CRS, pri kateri je bila izhodiščna ocena VA več kot 1,0 logMAR ohranjena do 12. meseca, v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino z naravnim potekom bolezni. Pri bolnikih v študiji LEROS so CRB opazili pri 50,3 % oči, pri bolnikih z naravnim potekom bolezni pa pri 38,6 % oči. Razlika med skupinama je bila statistično pomembna v prid zdravlju Raxone, kjer je bila vrednost p 0,0087, OR [95-% IZ] pa 1,925 [1,179; 3,173].

Zdravljenje z zdravilom Raxone je prejelo skupno 198 bolnikov, ki so bili vključeni v populacijo za oceno varnosti. Povprečno trajanje zdravljenja v populaciji za oceno varnosti je bilo 589,17 dneva (razpon: 1–806 dni), kar je bilo enakovredno skupni izpostavljenosti 319,39 oseba-let. Skupno 154 (77,8 %) bolnikov se je zdravilo > 12 mesecev. Skupno 149 (75,3 %) je bilo zdravljenih v časovnem okviru > 18 mesecev; pri časovnem okviru > 24 mesecev jih je bilo 106 (53,5 %). Skupno 154 (77,8 %) bolnikov je poročalo o neželenih dogodkih zaradi zdravljenja. Neželeni dogodki, o katerih so poročali, so bili večinoma blagi ali zmerni; 13 (6,6 %) bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Raxone, je poročalo o hudih neželenih dogodkih. Devetinštirideset (24,7 %) bolnikov je poročalo o neželenih dogodkih, ki jih je raziskovalec ocenil kot povezane z zdravljenjem. Sedemindvajset (13,6 %) bolnikov je imelo resne neželene dogodke, deset (5,1 %) pa jih je imelo neželene dogodke, zaradi katerih je bila potrebna trajna prekinitve študijskega zdravljenja. Pri bolnikih z LHON, ki so bili vključeni v študijo LEROS, se niso pojavili nobeni novi varnostni pomisleki.

PAROS je bila neintervencijska varnostna študija v obdobju trženja, v kateri so zbirali dolgoročne podatke o varnosti in učinkovitosti v običajnem kliničnem okolju pri bolnikih, ki so jim predpisali zdravilo Raxone za zdravljenje LHON. To študijo so izvajali v 26 centrih v 6 evropskih državah (Avstrija, Francija, Nemčija, Grčija, Italija in Nizozemska).

V dolgoročni varnostni študiji PAROS je skupno 224 bolnikov z LHON, ki so imeli ob izhodišču mediano starosti 32,2 leta, prejelo zdravljenje z zdravilom Raxone in so bili vključeni v varnostno populacijo. Več kot polovica bolnikov (52,2 %) je imela mutacijo G11778A; 17,9 % bolnikov je imelo mutacijo T14484C, 14,3 % mutacijo G3460A, 12,1 % pa druge mutacije. Čas zdravljenja teh bolnikov je prikazan v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Čas zdravljenja (varnostna populacija)

Čas zdravljenja	Ob izhodišču še niso bili zdravljeni z idebenonom	Ob izhodišču so bili že zdravljeni z idebenonom	Vsi
N	39	185	224
1. dan	39 (100,0 %)	185 (100,0 %)	224 (100,0 %)
≥ 6 mesecev	35 (89,7 %)	173 (93,5 %)	208 (92,9 %)
≥ 12 mesecev	30 (76,9 %)	156 (84,3 %)	186 (83,0 %)
≥ 18 mesecev	20 (51,3 %)	118 (63,8 %)	138 (61,6 %)
≥ 24 mesecev	14 (35,9 %)	93 (50,3 %)	107 (47,8 %)
≥ 30 mesecev	8 (20,5 %)	68 (36,8 %)	76 (33,9 %)
≥ 36 mesecev	8 (20,5 %)	54 (29,2 %)	62 (27,7 %)

Povprečno trajanje izpostavljenosti je 765,4 dneva (SD 432,6 dneva)

Dolgoročni profil varnosti zdravila Raxone pri zdravljenju bolnikov z LHON je bil ocenjen pri uporabi pod pogoji običajne klinične oskrbe.

Skupno 130 bolnikov (58,0 % varnostne populacije) je poročalo o 382 neželenih dogodkih v povezavi z zdravljenjem. Enajst (4,9 %) bolnikov je poročalo o hudih neželenih dogodkih. Petdeset (22,3 %) bolnikov je poročalo o 82 neželenih dogodkih v povezavi z zdravljenjem, za katere je raziskovalec ocenil, da so povezani z zdravilom. Štiriintrideset (15,2 %) bolnikov je imelo 39 neželenih dogodkih v povezavi z zdravljenjem, zaradi katerih je bilo potrebno prenehanje zdravljenja z zdravilom Raxone. Petindvajset (11,2 %) bolnikov je imelo 31 resnih neželenih dogodkov v povezavi z zdravljenjem.

V študiji je bil en primer s smrtnim izidom, in sicer je 81-letni moški umrl zaradi terminalnega karcinoma prostate, za katerega je raziskovalec ocenil, da ni bil povezan z zdravilom Raxone.

V študiji PAROS v povezavi z dolgoročnim zdravljenjem z zdravilom Raxone pri bolnikih z LHON niso ugotovili nobenih novih varnostnih pomislekov, če se zdravilo uporablja pod pogoji običajne klinične oskrbe. Varnostni profil zdravila Raxone, ki so ga opazili v študiji PAROS, je bil podoben kot v predhodni odprti študiji (študiji LEROS).

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih Friedrichove ataksije je 32 bolnikov, starih od 8 do 11 let, in 91 bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejelo idebenon v odmerku ≥ 900 mg/dan do 42 mesecev.

V študiji RHODOS in EAP pri LHON so 3 bolniki, stari od 9 do 11 let, in 27 bolnikov, starih od 12 do 17 let, prejeli idebenon v odmerku ≥ 900 mg/dan do 33 mesecev.

V študijo PAROS je bilo vključenih samo devet bolnikov, starih manj kot 14 let, ki so prejeli zdravilo Raxone 900 mg/dan.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Hrana poveča biološko uporabnost idebenona za približno 5-7-krat, zato je treba zdravilo Raxone vedno uporabljati skupaj s hrano. Tablete se ne smejo prelomiti ali žvečiti.

Po peroralni uporabi zdravila Raxone se idebenon hitro absorbira. Pri večkratnem odmerjanju se največje koncentracije idebenona v plazmi dosežejo v povprečno 1 uri (mediana 0,67 h, razpon: 0,33-2,00 h).

Porazdelitev

Eksperimentalni podatki so pokazali, da idebenon prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in se s pomembnimi koncentracijami porazdeli v možganskem tkivu. Po peroralni uporabi je mogoče farmakološko pomembne koncentracije idebenona zaznati v prekatni vodki očesa.

Biotransformacija

Presnova poteka prek oksidativnega krajšanja stranske verige, manjšanja kinonskega obroča in konjugacije glukuronidov ter sulfatov. Pri idebenonu so ugotovili veliko presnovo pri prvem prehodu, kar ustvari konjugate idebenona (glukuronide in sulfate (IDE-C)), presnovke faze I QS10, QS6 ter QS4 in njihove ustrežajoče presnovke faze II (glukuronide in sulfate (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Glavna presnovka v plazmi sta IDE-C and QS4+QS4-C.

Izločanje

Zaradi velikega učinka prvega prehoda je mogoče koncentracije idebenona v plazmi izmeriti samo do 6 ur po peroralni uporabi 750 mg zdravila Raxone v obliki enkratnega ali večkratnih (14 dni) odmerkov trikrat na dan. Glavna pot izločanja je presnova, pri čemer se večina odmerka izloči skozi ledvice v obliki presnovkov. Po enkratnem ali večkratnem odmerku 750 mg zdravila Raxone je bil prevladujoči presnovek idebenona v urinu QS4+QS4-C, ki je prdstavljal med 49,3 in 68,3 % skupnega uporabljenega odmerka. QS6+QS6 je predstavljal od 6,45% do 9,46 %, medtem ko sta QS10+QS10-C in IDE+IDE-C predstavljala približno 1 % ali manj.

Linearnost/nelinearnost

V farmakokinetičnih študijah faze I so sorazmerno povečanje koncentracij idebenona v plazmi opazili pri odmerkih od 150 do 1050 mg. Pri idebenonu in njegovih presnovkih niso ugotovili od časa odvisne farmakokinetike.

Jetrna ali ledvična okvara

Pri teh skupinah bolnikov podatki niso na voljo.

Pediatrična populacija

Medtem ko so izkušnje iz kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih z LHON omejene na bolnike, stare 14 let ali več, farmakokinetični podatki iz farmakokinetičnih študij populacij, ki so vključevale pediatrične bolnike s Friedrichovo ataksijo, stare 8 let in več, niso pokazali nobenih pomembnih razlik v farmakokinetiki idebenona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
natrijev karmelozat, premreženi
povidon (K25)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Filmska obloga

makrogol (3350)
polivinil alkohol
smukec
titanov dioksid
sončno rumeno barvilo FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena velike gostote z belimi polipropilenskimi, za otroke varnimi navojnimi zaporkami z zaščito pred nedovoljenim odpiranjem, ki vsebujejo 180 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1020/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve: 8. september 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 6. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zgotoviti vsakoletne posodobitve morebitnih novih informacij v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo pri bolnikih z Leberjevo dedno optično nevropatijo (LHON).	Vsakoletno, hkrati s predložitvijo rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) (kadar je primerno).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLE/OZNAKA NA VSEBNIKU IZ HDPE****1. IME ZDRAVILA**

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete
idebenon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo FCF (E110). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1020/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Raxone 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Zunanja ovojnina vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

<PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}, če je navedba v zadevni državi potrebna >

<Navedba na primarni ovojnini ni potrebna.>

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Raxone 150 mg filmsko obložene tablete idebenon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Raxone in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Raxone
3. Kako jemati zdravilo Raxone
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Raxone
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Raxone in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Raxone vsebuje učinkovino, imenovano idebenon.

Idebenon se uporablja za zdravljenje poslabšanja vida pri odraslih in mladostnikih z očesno boleznijo, imenovano Lebrova dedna optična nevropatija (LHON).

- Ta težava z očmi je dedna, kar pomeni, da se prenaša v družini.
- Povzroča jo težava z geni (imenovana »genska mutacija«), ki prizadene sposobnost celic v očesu za tvorbo energije, potrebne za njihovo normalno delovanje, zato te celice postanejo neaktivne.
- Zaradi neaktivnosti celic, odgovornih za vid, lahko LHON povzroči izgubo vida.

Zdravljenje z zdravilom Raxone lahko ponovno vzpostavi sposobnost celic za tvorbo energije, kar omogoča ponovno delovanje neaktivnih očesnih celic. To lahko nekoliko izboljša izgubljen vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Raxone

Ne jemljite zdravila Raxone:

- če ste alergični na idebenon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Raxone se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s krvjo, jetri ali ledvicami.

Sprememba barve urina

Zdravilo Raxone lahko urin obarva rdečerrjavo. Ta sprememba barve je neškodljiva, tj. zdravljenja ni treba spreminjati. Vendar lahko sprememba barve pomeni težave z ledvicami ali sečnim mehurjem.

- Če opazite spremembo barve urina, o tem obvestite zdravnika.
- Opravi bo preiskavo urina in se pričel, da sprememba barve ne prikriva drugih težav.

Preiskave

Pred začetkom jemanja tega zdravila in ob rednih obiskih med njegovim jemanjem bo zdravnik preverjal vid.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, saj ni znano, ali je zdravilo Raxone varno oziroma učinkuje pri bolnikih, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Raxone

Nekatera zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Raxone. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, predvsem naslednja zdravila:

- antihistaminiki za zdravljenje alergij (astemizol, terfenadin),
- za zdravljenje zgage (cisaprid),
- za zdravljenje mišičnih in govornih tikov, povezanih s Tourettovim sindromom (pimozid),
- za zdravljenje motenj srčnega ritma (kinidin),
- za zdravljenje migrene (dihidroergotamin, ergotamin),
- zdravila, s katerimi vas uspavajo, imenovana »anestetiki« (alfentanil),
- za zdravljenje vnetij pri revmatoidnem artritisu in luskavici (ciklosporin),
- za preprečevanje zavrnitve presajenega organa (sirolimus, takrolimus),
- za preprečevanje močnih bolečin, imenovana »opioidi« (fentanil).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravnik vam bo zdravilo Raxone predpisal samo, če so koristi zdravljenja večje od tveganj za nerojenega otroka.
- Zdravilo Raxone lahko prehaja v materino mleko. Če dojite se bo zdravnik z vami posvetoval, ali morate prekiniti dojenje ali prenehati uporabljati to zdravilo. Pri tem bo upošteval korist dojenja za otroka in korist zdravila za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Učinek zdravila Raxone na sposobnost vožnje in upravljanja strojev se ne pričakuje.

Zdravilo Raxone vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110).

- Zdravilo Raxone vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- Zdravilo Raxone vsebuje barvilo, imenovano »sončno rumeno« (tj. E110). To lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Raxone

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen je priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je 2 tableti trikrat na dan (skupno 6 tablet na dan).

Jemanje tega zdravila

- Tablete vzemite skupaj s hrano, saj to izboljša prenos tega zdravila iz želodca v kri.
- Tablete pogoltnite cele s kozarcem tekočine.
- Tablet ne smete zdrobiti ali žvečiti.
- Tablete vsak dan vzemite ob istem času. Na primer, zjutraj ob zajtrku, opoldne pri kosilu in zvečer pri večerji.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Raxone, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Raxone, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Raxone

Če ste pozabili vzeti odmerek, preskočite izpuščen odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Raxone

Preden prenehate jemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nazofaringitis (prehlad),
- kašelj.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska (blaga do zmerna, ki navadno ne zahteva prekinitve zdravljenja),
- bolečina v hrbtu.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- bronhitis
- spremembe rezultatov krvnih preiskav: nizka raven belih krvnih celic, nizka raven rdečih krvnih celic, nizka raven trombocitov,
- zvišana raven holesterola ali maščob v krvi, kar se ugotovi s preiskavami,
- epileptični napadi, občutek zmedenosti, vidno in slušno zaznavanje stvari, ki niso resnične (halucinacije), občutek vznburjenja, nenadzorovani gibi, nagnjenost k brezciljnemu beganju, omotica, glavobol, nemir, zmedenost in nezmožnost normalnega vedenja ali razmišljanja,
- siljenje na bruhanje, bruhanje, izguba teka, prebavne motnje,
- visoke ravni nekaterih jetrnih encimov v telesu, kar pomeni, da imate težave z jetri (kar se ugotovi s preiskavami), visoke ravni »bilirubina« (kar lahko obarva kožo in beločnice rumeno), hepatitis,
- izpuščaj, srbenje,
- bolečina v udu
- visoka raven dušika v krvi (kar se pri preiskavah kaže kot sprememba barve urina),
- splošno slabo počutje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Raxone

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Raxone

- Zdravilna učinkovina je idebenon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idebenona.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, premreženi, povidon K25, magnezijev stearat in koloidni brezvodni silicijev dioksid.
Filmska obloga tablete: makrogol, polivinil alkohol, smukec, titanov dioksid, sončno rumeno barvilo (E110).

Izgled zdravila Raxone in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Raxone so oranžne, okrogle tablete s premerom 10 mm ter vtisnjeno oznako »150« na eni strani.
- Zdravilo Raxone je na voljo v plastenkah. Ena plastenka vsebuje 180 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

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
Chiesi Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.