

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Raxone 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιδεβενόνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,23 mg sunset yellow FCF (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 10 mm, που φέρουν χαραγμένο το λογότυπο της Santhera στη μία πλευρά και την ένδειξη «150» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Raxone ενδείκνυται για τη θεραπεία προβλημάτων όρασης σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber (βλ. παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στην κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg ιδεβενόνης την ημέρα (300 mg 3 φορές την ημέρα).

Δεδομένα σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας με ιδεβενόνη πέραν των 6 μηνών, δεν είναι διαθέσιμα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική τροποποίηση της δόσης για τη θεραπεία της κληρονομικής οπτικής νευροπάθειας Leber σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν διερευνηθεί. Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Raxone σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Raxone πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Δεν πρέπει να θραύονται ή να μασώνται. Τα δισκία Raxone πρέπει να χορηγούνται με τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της ιδεβενόνης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σύμφωνα με την εκάστοτε κλινική πρακτική.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους πληθυσμούς. Συνεπώς, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Raxone σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Χρωματουρία

Οι μεταβολίτες της ιδεβενόνης είναι έγχρωμοι και ενδέχεται να προκαλέσουν χρωματουρία, ήτοι κοκκινο-καφέ χρωματισμό των ούρων. Η εν λόγω επίδραση είναι ακίνδυνη, δεν σχετίζεται με την αιματοουρία και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να δίδεται προσοχή για τη διασφάλιση του ότι η χρωματουρία δεν συγκαλύπτει μεταβολές της απόχρωσης των ούρων άλλης αιτιολογίας (π.χ. νεφρικές ή αιματολογικές διαταραχές).

Λακτόζη

Το Raxone περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν Raxone.

Sunset yellow

Το Raxone περιέχει τη χρωστική sunset yellow (E110), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένα από *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι οι κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις της ιδεβενόνης και του μεταβολίτη αυτής QS10 δεν επιφέρουν συστηματική αναστολή των ισομορφών CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε επαγωγή του CYP1A2, CYP2B6 ή του CYP3A4.

Η ιδεβενόνη *in vivo* είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Δεδομένα από μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε 32 υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι κατά την πρώτη ημέρα της από του στόματος χορήγησης 300 mg ιδεβενόνης τρεις φορές ημερησίως, ο μεταβολισμός της μιδαζολάμης, ενός υποστρώματος του CYP3A4 δεν τροποποιήθηκε κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της μιδαζολάμης αυξήθηκαν κατά 28% και 34% αντίστοιχα, όταν η μιδαζολάμη χορηγούνταν σε συνδυασμό με 300 mg ιδεβενόνης τρεις φορές ημερησίως. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι διαθέτουν στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η αλφαιτανίλη, η αστεμιζόλη, η τερφεναδίνη, η σισαπρίδη, η κυκλοσπορίνη, η φαιντανύλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη, το σιρόλιμους, το τακρόλιμους ή τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ιδεβενόνη.

Η ιδεβενόνη ενδέχεται να αναστείλει την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) με πιθανή αύξηση της έκθεσης στην ετεξιλική δαβιγατράνη, τη διγοξίνη ή την αλίσκιρην. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ιδεβενόνη. Η ιδεβενόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης *in vitro*.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της ιδεβενόνης στις εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα. Η ιδεβενόνη πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που είναι πιθανόν να μείνουν έγκυες μόνον εάν κρίνεται ότι το όφελος της θεραπείας υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / ταξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ιδεβενόνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Raxone, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ιδεβενόνης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Raxone δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ιδεβενόνη είναι ήπια έως μέτρια διάρροια (συνήθως δεν χρειάζεται διακοπή της θεραπείας), ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας και οσφυαλγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber ή αναφέρθηκαν μετεγκριτικά για άλλες ενδείξεις. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται βάσει της

ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές
	Βρογχίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ακοκκιοκυττάρωση, αναιμία, λευκοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κρίσεις, παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, ταραχή, δυσκινησία, υπερκινησία, πορειομανία, ζάλη, κεφαλαλγία, ανησυχία, λήθαργος	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία, έμετος, ανορεξία, δυσπεψία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη λακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, ηπατίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Συχνές
	Άλγος στα άκρα	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αζωθαιμία, χρωματουρία	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κακουχία	Μη γνωστές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Καμία αναφορά υπερδοσολογίας δεν προέκυψε από τη μελέτη RHODOS. Οι δόσεις έως 2250 mg/ημέρα που χορηγήθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών έδειξαν εικόνα ασφάλειας συνεπή με αυτήν που αναφέρεται στην παράγραφο 4.8.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντιδότο για την ιδεβενόνη. Στις περιπτώσεις που απαιτείται, πρέπει να δίδεται συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, Ψυχοδιεγερτικά και Νοοτρόπα;
κωδικός ATC: N06BX13

Μηχανισμός δράσης

Η ιδεβενόνη, μια βενζοκινόνη βραχείας αλύσου, είναι αντιοξειδωτικός παράγοντας που θεωρείται ικανός να μεταφέρει ηλεκτρόνια απευθείας στο σύμπλοκο III της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, παρακάμπτοντας ως εκ τούτου το σύμπλοκο I και αποκαθιστώντας την παραγωγή ενέργειας από τα κύτταρα (ATP) υπό πειραματικές συνθήκες ανεπάρκειας συμπλόκου I. Ομοίως, σε ασθενείς που πάσχουν από κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, η ιδεβενόνη μπορεί να μεταφέρει ηλεκτρόνια απευθείας στο σύμπλοκο III της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, παρακάμπτοντας συνεπώς το σύμπλοκο I το οποίο επηρεάζεται και από τις τρεις βασικές μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA που προκαλούν την κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, αποκαθιστώντας την παραγωγή ATP στα κύτταρα.

Σύμφωνα με τον συγκεκριμένο βιοχημικό τρόπο δράσης, η ιδεβενόνη ενδέχεται να επανενεργοποιεί ζωντανά αλλά αδρανή γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber. Ανάλογα με τον χρόνο που παρήλθε από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και το ποσοστό των γαγγλιακών κυττάρων αμφιβληστροειδούς που έχουν ήδη προσβληθεί, η ιδεβενόνη μπορεί να συμβάλλει στην ανάκτηση της όρασης σε ασθενείς που έχουν υποστεί απώλεια όρασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιδεβενόνης σε ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber έχουν αξιολογηθεί σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (RHODOS).

Στη μελέτη RHODOS συμμετείχαν συνολικά 85 ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, ηλικίας 14-66 ετών, με οποιαδήποτε από τις 3 βασικές μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA (G11778A, G3460A ή T14484C) και διάρκεια της νόσου όχι μεγαλύτερη από 5 έτη. Οι ασθενείς έλαβαν είτε Raxone 900 mg/ημέρα είτε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων (6 μήνες). Το Raxone χορηγήθηκε τρεις φορές ημερησίως σε δόσεις των 300 mg σε συνδυασμό με γεύμα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο «βέλτιστη ανάκτηση της οπτικής οξύτητας» καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν με τη χρήση διαγραμμάτων ETDRS για τον οφθαλμό ο οποίος εμφάνισε την πιο θετική βελτίωση οπτικής οξύτητας από τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 24. Το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο «αλλαγή της βέλτιστης οπτικής οξύτητας» μετρήθηκε με βάση τη διαφορά από τις αρχικές τιμές της βέλτιστης οπτικής οξύτητας στον αριστερό ή στον δεξιό οφθαλμό σε 24 εβδομάδες (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: RHODOS: Βέλτιστη ανάκτηση της οπτικής οξύτητας και αλλαγή της βέλτιστης οπτικής οξύτητας σε σχέση με τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 24

Τελικό σημείο (πληθυσμός ITT)	Raxone (N = 53)	Εικονικό φάρμακο (N = 29)
Πρωτεύον τελικό σημείο	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
Βέλτιστη ανάκτηση της οπτικής οξύτητας (μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, ΔΕ 95%)	logMAR -0,064, 3 γράμματα (-0,184, 0,055) p=0,291	
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο:	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
Αλλαγή στη βέλτιστη οπτική οξύτητα (μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα, ΔΕ 95%)	logMAR -0,120, 6 γράμματα (-0,255, 0,014) p=0,078	

Ανάλυση σύμφωνα με το μεικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Ένας ασθενής στην ομάδα εικονικού φαρμάκου εμφάνισε διαρκή αυτόματη ανάκτηση της όρασης κατά την έναρξη της μελέτης. Με τον αποκλεισμό του συγκεκριμένου ασθενή προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα με τον υπό θεραπεία πληθυσμό (ITT). Όπως ήταν αναμενόμενο, η διαφορά μεταξύ της ιδεβενόνης και του βραχίονα εικονικού φαρμάκου ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη.

*logMAR – Λογάριθμος Ελάχιστης Γωνίας Ευκρίνειας

Η προκαθορισμένη ανάλυση στο πλαίσιο της μελέτης RHODOS προσδιόρισε το ποσοστό των ασθενών των οποίων η αρχική τιμή οπτικής οξύτητας σε έναν οφθαλμό ήταν $\leq 0,5$ logMAR και των οποίων η οπτική οξύτητα επιδεινώθηκε σε $\geq 1,0$ logMAR. Στη συγκεκριμένη μικρή υποομάδα ασθενών (n=8), 0 από τους 6 ασθενείς στην ομάδα ιδεβενόνης παρουσίασαν επιδείνωση $\geq 1,0$ logMAR, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που παρουσίασαν αντίστοιχη επιδείνωση ήταν 2 στους 2.

Στη μελέτη παρακολούθησης μίας επίσκεψης, στο πλαίσιο της μελέτης RHODOS, οι αξιολογήσεις οπτικής οξύτητας από 58 ασθενείς που πραγματοποιήθηκαν κατά μέσο όρο 131 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας έδειξαν ότι η επίδραση του Raxone ενδέχεται να διατηρείται.

Στο πλαίσιο της μελέτης RHODOS, διενεργήθηκε εκ των υστέρων ανάλυση των αποκρινόμενων η οποία αξιολόγησε το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε κλινικά σημαντική ανάκτηση της οπτικής οξύτητας από τις αρχικές τιμές σε έναν τουλάχιστον οφθαλμό, η οποία ορίστηκε: (i) ως βελτίωση της οπτικής οξύτητας από αδυναμία ανάγνωσης μεμονωμένου χαρακτήρα σε ικανότητα ανάγνωσης τουλάχιστον 5 χαρακτήρων στο διάγραμμα ETDRS, ή (ii) ως βελτίωση της οπτικής οξύτητας κατά τουλάχιστον 10 χαρακτήρες στο διάγραμμα ETDRS. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, όπου περιλαμβάνονται υποστηρικτικά δεδομένα από 62 ασθενείς με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber οι οποίοι έλαβαν Raxone στο πλαίσιο προγράμματος ευρείας πρόσβασης (EAP) και από 94 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στο πλαίσιο μελέτης αρχείου περιστατικών (CRS).

Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών με κλινικά σημαντική ανάκτηση της οπτικής οξύτητας μετά από 6 μήνες σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS εικονικό φάρμακο (N = 29)
Αποκρινόμενοι (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP και CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία (N=94)
Αποκρινόμενοι (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Στο πρόγραμμα ευρείας πρόσβασης (EAP) ο αριθμός των αποκρινόμενων αυξήθηκε με την παράταση της θεραπείας, από 19 εκ των 62 ασθενών (30,6%) στους 6 μήνες σε 17 εκ των 47 ασθενών (36,2%) στους 12 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις κλινικές δοκιμές αταξίας του Friedreich, 32 ασθενείς ηλικίας 8 έως 11 ετών και 91 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών έλαβαν ιδεβενόνη σε δόση ≥ 900 mg/ημέρα για χρονικό διάστημα έως 42 μηνών.

Στη μελέτη RHODOS και στο πρόγραμμα ευρείας πρόσβασης (EAP) για την κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, συνολικά 3 ασθενείς ηλικίας 9 έως 11 ετών και 27 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών έλαβαν ιδεβενόνη σε δόση 900 mg/ημέρα για χρονικό διάστημα έως 33 μηνών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της ιδεβενόνης κατά περίπου 5-7 φορές και, ως εκ τούτου, το Raxone πρέπει να λαμβάνεται πάντα με τροφή. Τα δισκία δεν πρέπει να θραύονται ούτε να μασώνται.

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Raxone, η ιδεβενόνη απορροφάται ταχέως. Στις περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης χορήγησης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ιδεβενόνης στο πλάσμα παρατηρούνται κατά μέσο όρο εντός 1 ώρας (εύρος διάμεσου χρόνου 0,67: 0,33-2,00 ώρες).

Κατανομή

Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ιδεβενόνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και κατανέμεται σε σημαντικές συγκεντρώσεις στον εγκεφαλικό ιστό. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, φαρμακολογικά συναφείς συγκεντρώσεις ιδεβενόνης ανιχνεύονται στο υδατοειδές υγρό του οφθαλμού.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός πραγματοποιείται μέσω οξειδωτικής σύμπτυξης της πλευρικής αλύσου και μέσω αναγωγής του δακτυλίου κινόνης και σύζευξης σε γλυκορονίδια και θεικές ενώσεις. Η ιδεβενόνη παρουσιάζει εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου με αποτέλεσμα τη δημιουργία συζευγμένων μορφών ιδεβενόνης (γλυκορονίδια και θεικές ενώσεις (IDE-C)) και μεταβολιτών QS10, QS6 και QS4 φάσης I, καθώς και των αντίστοιχων μεταβολιτών φάσης II (γλυκουρονίδια και θεικές ενώσεις (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Οι βασικοί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι IDE-C και QS4+QS4-C.

Αποβολή

Λόγω της επίδρασης του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου, οι συγκεντρώσεις της ιδεβενόνης στο πλάσμα ήταν γενικά μετρήσιμες έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα 750 mg Raxone, είτε ως μεμονωμένη δόση από το στόμα ή μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση τρεις φορές την ημέρα (14 ημέρες). Η κύρια οδός αποβολής είναι ο μεταβολισμός, με τη μεγαλύτερη ποσότητα της δόσης να απεκκρίνεται μέσω των νεφρών ως μεταβολίτες. Μετά από τη χορήγηση μεμονωμένης ή επαναλαμβανόμενων δόσεων 750 mg Raxone από το στόμα, οι πιο εμφανείς μεταβολίτες της ιδεβενόνης στα ούρα ήταν οι QS4+QS4-C, αντιπροσωπεύοντας κατά μέσο όρο το 49,3% έως το 68,3% της συνολικά χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες QS6+QS6 αντιστοιχούσαν στο 6,45% έως 9,46%, ενώ οι μεταβολίτες QS10+QS10-C και IDE+IDE-C αντιστοιχούσαν στο 1% περίπου ή και λιγότερο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στις φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I, παρατηρήθηκαν ανάλογες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ιδεβενόνης στο πλάσμα με τις δόσεις από 150 mg έως 1050 mg. Χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική δεν καταδείχθηκε ούτε για την ιδεβενόνη ούτε για κάποιον από τους μεταβολίτες της.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους συγκεκριμένους πληθυσμούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ενώ η εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικό πληθυσμό με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber περιορίζεται σε ασθενείς ηλικίας 14 ετών και άνω, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από μελέτες φαρμακοκινητικής σε πληθυσμούς, στους οποίους περιλαμβάνονται παιδιατρικοί ασθενείς με αταξία του Friedreich ηλικίας 8 ετών και άνω, δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ιδεβενόνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Ποβιδόνη K25

Στεατικό μαγνήσιο

Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Μακρογόλη (3350)

Πολυ (βινυλική αλκοόλη)

Τάλκης

Διοξειδίο του τιτανίου

Χρωστική sunset yellow FCF (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με λευκό βιδωτό πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Γερμανία
Τηλέφωνο: +49 (0) 7621 1690 200
Φαξ: +49 (0) 7621 1690 201
Email: office@santhera.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1020/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Σεπτεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και στις επακόλουθες ενημερώσεις που έχουν δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Για την περαιτέρω διερεύνηση του οφέλους του Raxone στη θεραπεία ασθενών με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, ο ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας εξωτερικής, ελεγχόμενης, ανοιχτής μελέτης παρέμβασης σχετικά με την παρατήρηση της φυσικής εξέλιξης της νόσου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Raxone στη θεραπεία ασθενών με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας θεραπείας.</p>	<p>Ενδιάμεσες εκθέσεις πρέπει να υποβάλλονται κατά την ετήσια επανεξέταση. Αναμενόμενη ημερομηνία τελικής έκθεσης: 31 Αυγούστου 2021</p>
<p>Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για την περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας του Raxone στη θεραπεία ασθενών με κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, ο ΚΑΚ πρέπει να συλλέξει δεδομένα βάσει του συμφωνηθέντος πρωτοκόλλου από ένα μητρώο έκθεσης στο φάρμακο των ασθενών που έλαβαν Raxone για τη θεραπεία της κληρονομικής οπτικής νευροπάθειας Leber στο πλαίσιο κλινικής πρακτικής. Το μητρώο πρέπει να χρησιμοποιηθεί και για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα.</p>	<p>Οι εκθέσεις πρέπει να υποβάλλονται κατά την ετήσια επανεξέταση.</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΗΔΡΕ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Raxone 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιδεβενόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιδεβενόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και sunset yellow FCF (E110). Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για χρήση από το στόμα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1020/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Raxone 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό στην εξωτερική συσκευασία.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

<PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός} εφόσον εφαρμόζεται σε εθνικό επίπεδο>

<Δεν εφαρμόζεται για τη στοιχειώδη συσκευασία.>

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον χρήστη

Raxone 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιδεβενόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Raxone και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Raxone
3. Πώς να πάρετε το Raxone
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Raxone
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Raxone και ποια είναι η χρήση του

Το Raxone περιέχει μια ουσία που ονομάζεται ιδεβενόνη.

Η ιδεβενόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προβλημάτων στην όραση σε ενήλικες και εφήβους που πάσχουν από μια οφθαλμική νόσο γνωστή ως κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber.

- Η συγκεκριμένη οφθαλμική πάθηση είναι κληρονομική, που σημαίνει ότι περνάει από τη μια γενιά της οικογένειας στην άλλη.
- Προκαλείται από ένα πρόβλημα στα γονίδια σας (γενετική μετάλλαξη) που επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων του οφθαλμού να παράγουν την ενέργεια που χρειάζονται για να λειτουργούν φυσιολογικά και, συνεπώς, καθίστανται αδρανή.
- Η κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια όρασης λόγω της αδράνειας των κυττάρων που συμμετέχουν στη λειτουργία της όρασης.

Η θεραπεία με Raxone μπορεί να αποκαταστήσει την ικανότητα των κυττάρων να παράγουν ενέργεια και, συνεπώς, να επιτρέψει στα αδρανή οφθαλμικά κύτταρα να ενεργοποιηθούν εκ νέου, κάτι το οποίο μπορεί να βελτιώσει εν μέρει την απώλεια της όρασης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Raxone

Μην πάρετε το Raxone

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην ιδεβενόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Raxone εάν:

- εάν έχετε κάποιο αιματολογικό, ηπατικό ή νεφρικό πρόβλημα.

Αλλαγή στο χρώμα των ούρων

Το Raxone ενδέχεται να προκαλέσει καφε-κόκκινο χρωματισμό των ούρων σας. Η αλλαγή αυτή στο χρώμα των ούρων είναι ακίνδυνη και δεν σημαίνει ότι χρειάζεται τροποποίηση της θεραπείας σας. Ωστόσο, η αλλαγή στο χρώμα μπορεί να σημαίνει ότι πάσχετε από κάποιο πρόβλημα στους νεφρούς ή στην ουροδόχο κύστη.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν τα ούρα σας αλλάξουν χρώμα.
- Ο/Η γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι η αλλαγή στο χρώμα των ούρων δεν κρύβει κάποιο άλλο πρόβλημα.

Εξετάσεις

Ο γιατρός σας θα ελέγξει την όρασή σας πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο, αλλά και σε τακτικές επισκέψεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Raxone είναι ασφαλές ή δραστικό σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Άλλα φάρμακα και Raxone

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το Raxone. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικότερα κάποιο από τα ακόλουθα:

- αντιισταμινικά για την αντιμετώπιση αλλεργιών (αστεμιζόλη, τερφεναδίνη)
- για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου (σιζαπρίδη)
- για τη θεραπεία μυϊκών και λεκτικών τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Τουρέτ (πιμοζίδη)
- για τη θεραπεία διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (κινιδίνη)
- για τη θεραπεία της ημικρανίας (διϋδροεργοταμίνη, εργοταμίνη,)
- φάρμακα για την εισαγωγή σε κατάσταση ύπνου τα οποία ονομάζονται «αναισθητικά» (αλφαιντανίλη)
- για τη θεραπεία της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωρίαση (κυκλοσπορίνη)
- για την πρόληψη της απόρριψης ενός μοσχεύματος οργάνου (σιρόλιμους, τακρόλιμους)
- φάρμακα για τη θεραπεία του ισχυρού πόνου, τα οποία ονομάζονται «οπιοειδή» (φαιντανύλη)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το Raxone μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων για το κύημα.
- Το Raxone ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να διακόψετε τη θεραπεία με το φάρμακο. Αυτή η απόφαση θα ληφθεί κατόπιν εξέτασης του οφέλους του θηλασμού για το παιδί σας και του οφέλους της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Raxone δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Raxone περιέχει λακτόζη και sunset yellow (E110).

- Το Raxone περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το Raxone περιέχει τη χρωστική sunset yellow (γνωστή και ως E110), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Raxone

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο φάρμακο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 δισκία τρεις φορές την ημέρα (συνολικά 6 δισκία την ημέρα).

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Λαμβάνετε τα δισκία με τροφή, καθώς κατ' αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου περνάει από το στομάχι στο αίμα σας.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι υγρού.
- Μην συνθλίβετε και μη μασάτε το δισκίο.
- Παίρνετε τα δισκία την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα. Για παράδειγμα το πρωί με το πρωινό, το μεσημέρι με το γεύμα και το βράδυ με το βραδινό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Raxone από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα Raxone από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Raxone

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, παραλείψτε την. Πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Raxone

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ρινοφαρυγγίτιδα (κρυολόγημα)
- βήχας

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια (ήπια έως μέτρια, η οποία δεν απαιτεί συνήθως διακοπή της θεραπείας)
- πόνος στην πλάτη

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- βρογχίτιδα
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος: χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων ή χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων
- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή λιπιδίων στο αίμα (φαίνεται στις εξετάσεις)
- κρίσεις, αίσθημα σύγχυσης, ψευδαισθήσεις (οι ασθενείς ακούνε και βλέπουν πράγματα που δεν υπάρχουν), αίσθημα αναστάτωσης, ανεξέλεγκτες κινήσεις, τάση περιπλάνησης, αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία, αίσθημα νευρικότητας, ανικανότητα των ασθενών να ενεργήσουν ή να σκεφτούν με φυσιολογικό τρόπο
- ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης, δυσπεψία

- υψηλά επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στον οργανισμό ενδεικτικά ύπαρξης ηπατικών προβλημάτων (φαίνονται στις εξετάσεις), υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης (τα οποία μπορεί να προσδώσουν κίτρινη χροιά στο δέρμα και στο λευκό μέρος των ματιών σας), ηπατίτιδα
- εξάνθημα, φαγούρα
- πόνος στα άκρα
- υψηλά επίπεδα αζώτου στο αίμα (φαίνονται στις εξετάσεις), αλλαγή στο χρώμα των ούρων
- γενική αδιαθεσία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Raxone

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Raxone

- Η δραστική ουσία είναι η ιδεβενόνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιδεβενόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, ποβιδόνη K25, στεατικό μαγνήσιο και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
Επικάλυψη δισκίου με υμένιο: μακρογόλη, πολυ (βινυλική αλκοόλη), τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου, sunset yellow (E110).

Εμφάνιση του Raxone και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Raxone είναι πορτοκαλί, στρογγυλά δισκία διαμέτρου 10 mm, που φέρουν χαραγμένο το λογότυπο της Santhera στη μία πλευρά και την ένδειξη «150» στην άλλη.
- Το Raxone παρέχεται σε λευκές πλαστικές φιάλες. Κάθε φιάλη περιέχει 180 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Γερμανία
Τηλέφωνο: +49 (0) 7621 1690 200

Φαξ: +49 (0) 7621 1690 201
Email: office@santhera.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

Λόγοι για πρόσθετη ανανέωση

Λόγοι για πρόσθετη ανανέωση

Βάσει των δεδομένων που έχουν γίνει γνωστά μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Raxone παραμένει θετική, αλλά συνιστά την απαίτηση μίας πρόσθετης πενταετούς ανανέωσης, καθώς στο πλαίσιο της παρούσας άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί υπό τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων» πρέπει να εκπληρωθούν δύο βασικές ειδικές υποχρεώσεις (specific obligations, SOBs):

Πρέπει να εκπληρωθούν δύο SOBs:

Αριθμός	Περιγραφή	Καταληκτική ημερομηνία
SOB 015 (πρώην SOB-1)	<p>Ανοιχτή μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Raxone σε ασθενείς με οπτική νευροπάθεια Leber (LHON) (LEROS) (SNT-IV-005)</p> <p>Πρωτεύοντα:</p> <ul style="list-style-type: none">- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Raxone σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας, ως προς τη βελτίωση της όρασης και την πρόληψη της επιδείνωσής της, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Raxone σε λιγότερο από 1 χρόνο μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. <p>Δευτερεύοντα:</p> <ul style="list-style-type: none">- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Raxone σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας, ως προς τη βελτίωση της όρασης και την πρόληψη της επιδείνωσής της, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Raxone πάνω από 1 χρόνο μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.- Σύγκριση της αποτελεσματικότητας του Raxone ως προς τη βελτίωση της όρασης και την πρόληψη της επιδείνωσής της σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Raxone σε λιγότερο από 1 χρόνο και πάνω από 1 χρόνο μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.- Αξιολόγηση της επίδρασης μεταλλάξεων στη βελτίωση της όρασης και την πρόληψη της επιδείνωσής της σε ασθενείς με LHON που λαμβάνουν θεραπεία με Raxone.- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μεταβολών με το Raxone σε σχέση με τη χρονική διάρκεια μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έναρξης της θεραπείας με Raxone.- Αξιολόγηση της επίδρασης της διάρκειας της θεραπείας με Raxone στις μεταβολές της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με LHON.- Αξιολόγηση της ασφάλειας της μακροχρόνιας θεραπείας με Raxone σε ασθενείς με LHON.	Οι ενδιάμεσες εκθέσεις να υποβληθούν με τις ετήσιες επαναξιολογήσεις Τελική έκθεση της μελέτης: 31 Αυγούστου 2021 (να υποβληθεί μαζί με την ετήσια επαναξιολόγηση)
SOB 003	<p>Μια μη παρεμβατική μελέτη κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται Raxone για τη θεραπεία της κληρονομικής οπτικής νευροπάθειας Leber (LHON)</p> <p>Πρωτεύοντα:</p> <ul style="list-style-type: none">- Περαιτέρω διερεύνηση του προφίλ μακροχρόνιας ασφάλειας του Raxone στη θεραπεία ασθενών με LHON, όταν χρησιμοποιείται σε συνθήκες συνήθους κλινικής περίθαλψης. <p>Δευτερεύοντα:</p> <ul style="list-style-type: none">- Περαιτέρω διερεύνηση του προφίλ μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του Raxone στη θεραπεία ασθενών με LHON, όταν χρησιμοποιείται σε συνθήκες συνήθους κλινικής περίθαλψης.- Ποσοτικοποίηση των συμβάντων διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή λόγω έλλειψης ή απώλειας της θεραπευτικής ανταπόκρισης.- Περαιτέρω κατανόηση του κινδύνου μη φυσιολογικών ευρημάτων στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και του κινδύνου εμφάνισης ηπατίτιδας (μητρώο PASS SNT-IV-003) (PAROS)	Οι ενδιάμεσες εκθέσεις και η τελική έκθεση της μελέτης να υποβληθούν μαζί με τις ετήσιες επαναξιολογήσεις