

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Raxone 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idebenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 46 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,23 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dane dotyczące ciągłego leczenia idebenonem, do 24 miesięcy, są dostępne jako część kontrolowanego, otwartego badania klinicznego naturalnej historii choroby (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Produkt badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Niemniej brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ działania niepożądane prowadziły do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrołowanie pacjentów

Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z zaburzeniami wątroby zgłaszano działania niepożądane, co prowadziło do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia.

Chromaturia

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

Laktoza

Produkt Raxone zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Żółcień pomarańczowa

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro* wykazały, że idebenon i jego metabolit QS10 nie wykazują ogólnoustrojowego działania hamującego aktywność izoform CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450 w klinicznie istotnych stężeniach. Ponadto nie obserwowano indukcji aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

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

Idebenon może hamować aktywność P-glikoproteiny (P-gp), z ewentualnym zwiększeniem narażenia na np. eteksylan dabigatranu, digoksynę lub aliskiren. Należy zachować ostrożność podczas podawania tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących idebenon. Badania *in vitro* wykazały, że idebenon nie jest substratem dla p-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie idebenonu do mleka (szczegóły patrz 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Raxone, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania i skuteczność idebenonu u pacjentów z LHON oceniano w jednym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (RHODOS). Długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania badano w otwartym badaniu porejestacyjnym (LEROS). Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania badano w nieinterwencyjnym badaniu bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (PAROS).

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

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

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

Punkt końcowy (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Pierwszorzędowy punkt końcowy:	logMAR* $-0,135 \pm 0,041$	logMAR $-0,071 \pm 0,053$
Najlepszy możliwy stopień przywrócenia VA (średnia \pm SE; 95% CI)	logMAR $-0,064$, 3 litery ($-0,184$; $0,055$) p = 0,291	

Główny drugorzędowy punkt końcowy: Zmiana najlepszej możliwej VA (średnia ± SE; 95% CI)	logMAR $-0,035 \pm 0,046$	logMAR $0,085 \pm 0,060$
	logMAR $-0,120, 6$ liter ($-0,255; 0,014$) p = 0,078	

Analiza według modelu mieszanego powtarzanych pomiarów

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

*logMAR - [Logarytm](#) minimalnego kąta rozdzielczości

Na podstawie wstępnie określonych analiz w badaniu RHODOS ustalono odsetek pacjentów z wyjściową ostrością widzenia (VA) $\leq 0,5$ logMAR, u których uległa ona pogorszeniu do $\geq 1,0$ logMAR. W tej niewielkiej podgrupie pacjentów (n = 8) pogorszenie VA do $\geq 1,0$ logMAR dotyczyło 0 z 6 pacjentów w grupie przyjmującej idebenon, ale 2 na 2 pacjentów w grupie przyjmującej placebo.

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

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

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

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

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

Do badania LEROS prowadzonego metodą próby otwartej zakwalifikowano łącznie 199 pacjentów z LHON. Ponad połowa z nich [112 (56,6%)] miała mutację G11778A, natomiast 34 (17,2%) miała mutację T14484C, a 35 (17,7%) miało mutację G3460A. Średni wiek na początku badania wynosił 34,2 roku. Pacjenci otrzymywali produkt Raxone w dawce 900 mg/dobę przez okres 24 miesięcy. Produkt Raxone podawano w 3 dawkach po 300 mg na dobę, przyjmowanych z posiłkami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania LEROS był odsetek oczu, u których osiągnięto klinicznie istotną korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit, CRB) (tzn. u których wystąpiło klinicznie

istotne przywrócenie ostrości widzenia od rozpoczęcia badania lub klinicznie istotna stabilizacja) w 12. miesiącu u tych pacjentów, u których rozpoczęto leczenie produktem Raxone \leq 1 rok po wystąpieniu pierwszych objawów, w porównaniu z oczami pacjentów z zewnętrznej grupy kontrolnej reprezentującej naturalną historię choroby (NH). CRB zaobserwowano w 42,3% oczu pacjentów z badania LEROS w przeciwieństwie do 20,7% oczu pacjentów z grupy kontrolnej NH. Z klinicznego punktu widzenia oznacza to istotną względną poprawę o 104% w porównaniu z samoistną CRB, która może wystąpić w przypadku oczu pacjentów z grupy kontrolnej NH. Szacowana różnica między grupą leczoną a grupą kontrolną była statystycznie istotna (wartość p 0,0020) na korzyść produktu Raxone z ilorazem szans (ang. Odds Ratio, OR) 2,286 (95% granice ufności 1,352; 3,884).

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu LEROS był odsetek oczu, u których osiągnięto CRB u pacjentów leczonych produktem Raxone $>$ 1 rok po wystąpieniu pierwszych objawów, u których wystąpiło klinicznie istotne przywrócenie ostrości widzenia od rozpoczęcia badania lub klinicznie istotna stabilizacja, w przypadku której ostrość widzenia na początku badania lepsza niż 1,0 logMAR była zachowana w 12. miesiącu, w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną NH. CRB zaobserwowano w 50,3% oczu pacjentów z badania LEROS i 38,6% oczu pacjentów z grupy kontrolnej NH. Różnica między obiema grupami była statystycznie istotna na korzyść produktu Raxone z wartością p 0,0087 oraz OR [95% CI] 1,925 [1,179; 3,173].

Łącznie 198 pacjentów otrzymało leczenie produktem Raxone i zostało włączonych do populacji oceny bezpieczeństwa. Średni czas leczenia w populacji oceny bezpieczeństwa stosowania wynosił 589,17 dnia (zakres: 1-806 dni), co odpowiadało całkowitej ekspozycji 319,39 osoboroku. Łącznie 154 (77,8%) pacjentów podjęło leczenie przez $>$ 12 miesięcy. Łącznie 149 (75,3%) pacjentów przeszło leczenie w okresie $>$ 18 miesięcy; w okresie $>$ 24 miesięcy było ich 106 (53,5%). Łącznie 154 (77,8%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z leczeniem. Zgłaszane działania niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane; 13 (6,6%) pacjentów otrzymujących leczenie produktem Raxone zgłosiło ciężkie działania niepożądane. 49 (24,7%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane, które badacz uznał za związane z leczeniem. U 27 (13,6%) pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, a u 10 (5,1%) wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia badanego. U pacjentów z LHON włączonych do badania LEROS nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

PAROS był nieinterwencyjnym badaniem bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia, zaprojektowanym w celu uzyskania danych na temat długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w rutynowych warunkach klinicznych u pacjentów, którym przepisano produkt Raxone w leczeniu LHON. Badanie to przeprowadzono w 26 ośrodkach w 6 krajach europejskich (Austria, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy i Holandia).

W badaniu oceniającym długotrwałe bezpieczeństwo stosowania PAROS, łącznie 224 pacjentów z LHON z medianą wieku 32,2 roku w punkcie wyjściowym badania otrzymywało leczenie produktem Raxone i włączono ich do populacji oceny bezpieczeństwa stosowania. Ponad połowa pacjentów (52,2%) miała mutację G11778A; 17,9% miało mutację T14484C; 14,3% miało mutację G3460A; a 12,1% miało inne mutacje. Punkty czasowe leczenia dla tych pacjentów przedstawiono w tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Punkty czasowe leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa stosowania)

<u>Punkty czasowe leczenia</u>	<u>Pacjenci w punkcie wyjściowym badania nieleczeni dotąd idebenonem</u>	<u>Pacjenci w punkcie wyjściowym badania leczenia wcześniej idebenonem</u>	<u>Wszyscy</u>
N	39	185	224
Dzień 1	39 (100,0%)	185 (100,0%)	224 (100,0%)
\geq 6 miesięcy	35 (89,7%)	173 (93,5%)	208 (92,9%)
\geq 12 miesięcy	30 (76,9%)	156 (84,3%)	186 (83,0%)

≥ 18 miesięcy	20 (51,3%)	118 (63,8%)	138 (61,6%)
≥ 24 miesięcy	14 (35,9%)	93 (50,3%)	107 (47,8%)
≥ 30 miesięcy	8 (20,5%)	68 (36,8%)	76 (33,9%)
≥ 36 miesięcy	8 (20,5%)	54 (29,2%)	62 (27,7%)

Średni czas trwania ekspozycji wynosi 765,4 dnia (SD 432,6 dnia)

Profil długotrwałego bezpieczeństwa stosowania produktu Raxone w leczeniu pacjentów z LHON oceniano, gdy produkt był stosowany w warunkach rutynowej opieki klinicznej.

Łącznie 130 pacjentów (58,0% populacji oceny bezpieczeństwa stosowania) zgłosiło 382 działania niepożądane związane z leczeniem. Jedenastu (4,9%) pacjentów zgłosiło ciężkie działania niepożądane. Pięćdziesiąt (22,3%) pacjentów zgłosiło 82 działania niepożądane związane z leczeniem, które badacz uznał za związane z przyjmowaniem leku. U trzydziestu czterech (15,2%) pacjentów wystąpiło 39 działań niepożądanych związanych z leczeniem, które doprowadziły do zaprzestania leczenia produktem Raxone. U dwudziestu pięciu (11,2%) pacjentów wystąpiło 31 ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W badaniu wystąpił jeden zgon, u 81-letniego mężczyzny, który zmarł z powodu raka prostaty w stadium terminalnym, który został oceniony przez badacza jako niezwiązany ze stosowaniem produktu Raxone.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania w przypadku długotrwałego leczenia produktem Raxone u pacjentów z LHON, gdy był stosowany w warunkach rutynowej opieki klinicznej w badaniu PAROS. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Raxone obserwowany w badaniu PAROS był podobny do profilu obserwowanego w poprzednim badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (badanie LEROS).

Dzieci i młodzież

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

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

Do badania PAROS włączono tylko dziewięciu pacjentów w wieku poniżej 14 lat i otrzymywali oni produkt Raxone w wieku 900 mg/dobę.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym produktu Raxone idebenon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie idebenonu po podaniu wielokrotnym zostaje zazwyczaj osiągnięte w ciągu 1 godziny (mediana 0,67 h, zakres: 0,33-2,00 h).

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

W badaniach farmakokinetycznych prowadzonych w ramach badań klinicznych fazy I obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia idebenonu w osoczu krwi po podaniu dawek wynoszących od 150 mg do 1050 mg. Ani idebenon, ani jego metabolity nie wykazywały farmakokinetyki zależnej od czasu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/15/1020/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 września 2015 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

19.10.2023