

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Raxone, 150 mg, film tablete

INN: idebenon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 150 mg idebenona.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: laktoza, monohidrat i *sunset yellow* FCF

Jedna film tableta sadrži 46 mg laktoze (u obliku monohidrata) i 0,23 mg *sunset yellow* FCF (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Narandžasta, okrugla, bikonveksna film tableta, prečnika 10 mm, sa utisnutom oznakom „150” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Raxone je indikovao za lečenje oštećenja vida kod adolescenata i odraslih pacijenata sa Leberovom hereditarnom optičkom neuropatijom (*engl. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON*) (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje započinje i nadgleda lekar koji ima iskustva u lečenju LHON.

Doziranje

Preporučena doza je 900 mg/dnevno idebenona (300 mg, 3 puta dnevno).

Podaci o kontinuiranom lečenju idebenonom u trajanju do 24 meseca dostupni su kao deo kontrolisanog otvorenog kliničkog ispitivanja istorije bolesti (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno prilagođavanje doziranja za lečenje LHON kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivani su pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Međutim, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje. Savetuje se oprez u lečenju pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili oštećenjem funkcije bubrega, pošto su neželjeni događaji doveli do privremenog prekida ili prekida terapije (videti odeljak 4.4).

U nedostatku dovoljno kliničkih podataka, savetuje se oprez pri lečenju pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Raxone kod pacijenata sa LHON mlađih od 12 godina još uvek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primene

Lek Raxone, film tablete treba progutati cele sa vodom. Tablete se ne smeju drobiti ili žvakati. Lek Raxone treba uzimati uz obrok, jer hrana povećava bioraspoloživost idebenona.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Pacijente treba redovno pratiti tokom lečenja u skladu sa lokalnom kliničkom praksom.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Lek Raxone treba propisivati sa oprezom kaod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre i oštećenjem funkcije bubrega. Neželjeni događaji su prijavljeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, koji su doveli do privremenog prekida ili prestanka lečenja.

Hromaturija

Metaboliti idebenona su obojeni i mogu prouzrokovati hromaturiju, tj. promenu boje urina u crvenkasto-smeđu. Ovo dejstvo nije štetno, ne povezuje se sa hematurijom i ne zahteva bilo kakvo prilagođavanje doze ili prekid lečenja. Potreban je oprez kako bi se osiguralo da hromaturija ne maskira promene boje iz drugih razloga (npr. oštećenja funkcije bubrega ili bolesti krvi).

Laktoza

Lek Raxone sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Boja *sunset yellow*

Lek Raxone sadrži boju *sunset yellow* (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci iz *in vitro* studija pokazuju da idebenon i njegov metabolit QS10 ne vrše sistemsku inhibiciju izoformi citohroma P450: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 kod klinički relevantnih koncentracija idebenona ili QS10. Uz to, nije primećena indukcija CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vivo idebenon je blagi inhibitor CYP3A4. Podaci iz studije interakcije lekova kod 32 zdrava dobrovoljca pokazuju da prvog dana oralne primene 300 mg idebenona tri puta dnevno, metabolizam midazolama, supstrate CYP3A4, nije bio izmenjen kada su oba leka primenjena zajedno. Nakon ponovljene primene, vrednosti C_{max} i PIK midazolama su povećane za 28%, odnosno 34%, kada je midazolam primenjen u kombinaciji sa 300 mg idebenona tri puta dnevno. Zbog toga supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uzak terapijski indeks kao što su alfentanil, astemizol, terfenadin, cisaprid, ciklosporin, fentanil, pimoqid, hinidin, sirolimus, takrolimus ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju idebenon.

Idebenon može da inhibira P-glikoprotein (P-gp) uz moguće povećanje ekspozicije, npr. dabigatraneteksilatu, digoksinu ili aliskirenu. Ove lekove treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju idebenon. Idebenon nije supstrat za P-gp *in vitro*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene idebenona kod trudnica nije utvrđena. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti. Idebenon treba isključivo da se primenjuje kod trudnica ili žena koje su u reproduktivnom dobu i koje modu da zatrudne, ukoliko se smatra da će korist od terapije biti veća od potencijalnog rizika.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci kod životinja su pokazali da se idebenon izlučuje u mleko (za detalje videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za odojče. Potrebno je doneti odluku da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdrži od uzimanja terapije, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o efektima idebenona na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Raxone nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na idebenon jesu blaga do umerena dijareja (obično ne zahteva prekid terapije), nazofaringitis, kašalj i bol u leđima.

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije prikazane u tabeli u nastavku jesu neželjene reakcije dobijene iz kliničkih istraživanja pacijenata sa LHON ili su prijavljene posle registracije leka kod drugih indikacija. Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Preporučeni naziv	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Veoma često
	Bronhitis	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Agranulocitoza, anemija, leukocitopenija, trombocitopenija, neutropenija	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećana koncentracija holesterola u krvi, povećana koncentracija triglicerida u krvi	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Konvulzije, delirijum, halucinacije, agitacija, diskinezija, hiperkinezija, poriomanija, nesvestica, glavobolja, nemir, stupor	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Veoma često
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina, povraćanje, anoreksija, dispepsija	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane vrednosti alanin aminotransfereza, povećane vrednosti aspartat-aminotransfereza, povećane vrednosti alkalna fosfataza u krvi, povećane vrednosti laktat dehidrogenaza, povećane vrednosti gama-glutamil transferaza, povećane vrednosti bilirubina u krvi, hepatitis	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i, vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
	Bol u ekstremitetima	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Azotemija, hromaturija	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Slabost	Nepoznato

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni nikakvi simptomi predoziranja u kliničkim studijama RHODOS, LEROS i PAROS. Korišćene doze do 2250 mg/dnevno u kliničkim studijama pokazuju da je bezbednosni profil dosledan bezbednosnom profilu prijavljenom u odeljku 4.8.

Za idebenon ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja, treba započeti sa simptomatskim lečenjem.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psihoanaleptici, ostali psihostimulansi i nootropni lekovi

ATC šifra: N06BX13

Mehanizam delovanja

Idebenon, benzokain kratkog lanca, je antioksidant za kog se pretpostavlja da može da prenosi elektrone direktno u kompleks III mitohondrijalnog transportnog lanca elektrona i na taj način zaobilazi kompleks I i obnavlja stvaranje energije (ATP) u ćelijama u eksperimentalnim uslovima nedostatka kompleksa I. Slično tome, kod LHON, idebenon može preneti elektrone direktno do kompleksa III transportnog lanca elektrona, zaobilazeći kompleks I na koga utiču sve tri primarne mtDNK mutacije koje prouzrokuje LHON, i na taj način omogućiti obnavljanje stvaranja ATP-a u ćelijama.

Prema ovom biohemijskom načinu delovanja, idebenon može da reaktivira vijabilne ali neaktivne ganglijske ćelije mrežnjače (eng. *retinal ganglion cells*, RGC) kod LHON pacijenata. U zavisnosti od trenutka kada su se pojavili simptomi i u kolikoj meri su već zahvaćene RGC, idebenon može podstaći oporavak vida kod pacijenata koji su doživeli gubitak vida.

Klinička bezbednost i efikasnost

Klinička bezbednost i efikasnost idebenona kod lečenja LHON procenjena je u jednoj dvostruko-slepoj randomizovanoj, placebo-kontrolisanoj studiji (RHODOS). Dugotrajna efikasnost i bezbednost leka ispitivane su u otvorenoj studiji nakon dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet (LEROS). Dugoročna bezbednost je ispitivana u neintervenciskoj studiji bezbednosti primene leka nakon dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet (PAROS).

RHODOS studija je obuhvatila ukupno 85 LHON pacijenata, uzrasta od 14-66 godina, sa bilo kojom od 3 primarne mtDNK mutacije (G11778A, G3460A ili T14484C), I trajanjem bolesti ne dužim od 5 godina. Pacijenti su primili ili 900 mg/dnevno leka Raxone ili placebo u periodu od 24 nedelje (šest meseci). Lek Raxone se primenjivao 3 puta dnevno u dozi od 300 mg, a svaka doza se primenjivala uz obrok.

Primarni parameter praćenja, „najbolji povratak oštine vida (eng. *best recovery of visual acuity (VA)*) “, je definisan kao doživljaj najboljeg poboljšanja VA od početka lečenja do 24 nedelje, koristeći ETDRS tablicu (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study testing chart*).

Glavni sekundarni parameter praćenja „najbolja promena oštine vida (eng. *change in best VA*) “izmeren je kao razlika između najbolje oštine vida na levom ili desnom oku u 24. nedelji u poređenju sa oštrinom vida na početku lečenja (Tabela 1).

Tabela 1: RHODOS: Najbolji povratak oštine vida od početka lečenja do 24. nedelje

Parametar praćenja (ITT)	Lek Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Primarni parametar praćenja:	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ±0,053
Najbolji povratak oštine vida (srednja vrednost ±SE; 95%CI)	logMAR -0,064, 3 slova (-0,184; 0,055) p=0,291	

Glavni sekundarni parametar praćenja: Najbolja promena oštine vida (srednja vrednost ±SE; 95%CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ±0,060
	logMAR -0,120, 6 slova (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analiza rađena prema kombinovanom modelu ponovljenih merenja.

Jedan pacijent u placebo grupi imao je spontani povratak vida na početku terapije. Izuzimanjem ovog pacijenta, dobijeni su slični rezultati kao i kod ITT populacije; kao što se moglo očekivati, razlika između grupe koja je primala idebenon i grupe koja je primala placebo bila je neznatno veća.

*logMAR - logaritam minimalnog ugla rezolucije (engl. *Minimum Angle of Resolution*)

Unapred određenom analizom u studiji RHODOS je utvrđen procenat pacijenata kod kojih je na početku terapije VA iznosio $\leq 0,5$ logMAR i kojima se VA pogoršao do $\geq 1,0$ logMAR. U ovoj maloj podgrupi pacijenata (n=8), 0 od 6 pacijenata iz grupe koja je primala idebenon je imalo pogoršanje do $\geq 1,0$ logMAR, dok se kod dva od dva pacijenta iz placebo grupe pojavilo ovakvo pogoršanje.

U opservacijskom nastavku studije RHODOS-a, posmatranjem tokom jednog pregleda kod lekara, dobijene procene jasnog vida kod 58 pacijenata, u proseku 131 nedelju nakon prestanka lečenja, ukazuju na to da efekat leka Raxone može biti održan.

Post-hoc analiza odgovora urađena je u studiji RHODOS i procenjen je procenat pacijenata koji su imali klinički relevantan povratak oštine vida od početka terapije barem na jednom oku, što se definiše kao: (i) poboljšanje oštine vida od situacije da ne može da se pročita nijedno slovo do toga da može da se pročita barem 5 slova pomoću ETDRS tablice, ili (ii) poboljšanje oštine vida za najmanje 10 slova pomoću ETDRS tablice. Rezultati su prikazani u Tabeli 2 i obuhvataju dodatne podatke od 62 LHON pacijenta koji su koristili lek Raxone u *Expanded Access Programe* (EAP) i 94 pacijenta koji nisu lečeni, preuzeto iz *Case Record Survey* (CRS).

Tabela 2: Broj pacijenata sa klinički relevantnim povratkom oštine vida posle 6 meseci od početka lečenja

RHODOS (ITT)	RHODOS lek Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Broj pacijenata koji je odgovorio na lečenje (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3%)
EAP i CRS	EAP-lek Raxone (N=62)	CRS-nelečeni pacijenti (N=94)
Broj pacijenata koji je odgovorio na lečenje (N, %)	19 (30,6%)	18 (19,1%)

U EAP programu, broj pacijenata koji je odgovorio na terapiju povećao se sa dužim trajanjem terapije, sa 19 na 62 pacijenta (30,6%) za šest meseci i sa 17 na 47 pacijenata (36,2%) za 12 meseci.

U ispitivanju LEROS, ukupno 199 pacijenata sa LHON-om je bilo uključeno u ovu otvorenu studiju. Preko polovine (112 [56,6%]) imalo je mutaciju G11778A, dok je 34 (17,2%) imalo mutaciju T14484C, a 35 (17,7%) imalo je mutaciju G3460A. Prosečna starost na bazi (engl. *Baseline*, BL) bila je 34,2 godine. Pacijenti su primali 900 mg leka Raxone dnevno tokom perioda od 24 meseca. Lek Raxone je primenjivan podeljen u 3 doze od 300 mg dnevno, a svaka doza se primenjivala uz obroke.

Primarni parametar praćenja u ispitivanju LEROS bio je procenat očiju pacijenata kod kojih je postignuta klinički relevantna korist (engl. *Clinically Relevant Benefit*, CRB) (to jest, pokazan ili klinički relevantan oporavak [engl. *Clinically Relevant Recovery*, CRR] oštine vida u odnosu na početnu vrednost ili klinički relevantnu stabilizaciju [engl. *Clinically Relevant Stabilization*, CRS]) nakon 12 meseci, kod onih pacijenata koji su započeli terapiju lekom Raxone ≤ 1 godinu nakon pojave simptoma, u poređenju sa brojem očiju pacijenata iz eksterne kontrolne grupe istorije pacijenata (NH). (engl. *Natural History*, NH). Klinički relevantna korist je primećena kod 42,3% očiju pacijenata uključenih u ispitivanje LEROS, za razliku od 20,7% očiju pacijenata iz NH grupe. Klinički to predstavlja relevantnih 104% relativnog poboljšanja u

poređenju sa spontanim CRB-om koji se može dogoditi kod očiju kontrolnih NH pacijenata. Procenjena razlika između terapijske i kontrolne grupe bila je statistički značajna (p-vrednost: 0,0020) i išla je u prilog leka Raxone, predstavljajući koeficijent verovatnoće (engl. *Odds Ratio*, OR) od 2,286 (95% granice pouzdanosti: 1,352; 3,884).

Jedan od sekundarnih parametara praćenja u ispitivanju LEROS bio je procenat broja očiju sa CRB-om kod pacijenata lečenih lekom Raxone >1 godine nakon početka simptoma, sa CRR-om oštine vida u odnosu na početnu vrednost ili CRS-om u kojem je početna oština vida bolja od 1,0 logMAR bila održana nakon 12 meseci u poređenju sa eksternom NH kontrolnom grupom. CRB je primećen kod 50,3% očiju pacijenata u ispitivanju LEROS i 38,6% očiju pacijenata iz NH grupe. Razlika između ove dve grupe bila je statistički značajna i išla je u prilog leka Raxone, uz p-vrednost od 0,0087 i OR [95% CI] od 1,925 [1,179; 3,173].

Ukupno 198 pacijenata je dobilo terapiju lekom Raxone i bilo je uključeno u populaciju za ispitivanje bezbednosti. Srednja vrednost trajanja lečenja populacije za ispitivanje bezbednosti iznosila je 589,17 dana (raspon: 1 – 806 dana), što je odgovaralo ukupnoj izloženosti od 319,39 osoba-godina. Ukupno 154 (77,8%) pacijenata je bilo lečeno >12 meseci. Ukupno 149 (75,3%) pacijenata lečeno je u vremenskom periodu od >18 meseci; u periodu od >24 meseca, broj pacijenata je iznosio 106 (53,5%). Ukupno je 154 (77,8%) pacijenata prijavilo neželjene reakcije nastale tokom terapije. Prijavljene neželjene reakcije bile su uglavnom blage do umerene težine; 13 (6,6%) pacijenata lečenih lekom Raxone prijavilo je teške neželjene reakcije. Četrdeset devet (24,7%) pacijenata je prijavilo neželjene reakcije za koje je istraživač smatrao da su povezane sa terapijom. Dvadeset sedam (13,6%) pacijenata je iskusilo ozbiljne neželjene događaje, a deset (5,1%) je imalo neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida studije. Kod pacijenata sa LHON-om uključenih u ispitivanje LEROS, nisu se pojavila nova bezbedonosna pitanja.

PAROS je bila neintervencijska studija bezbednosti nakon dobijanja dozvole za lek koja je bila dizajnirana da prikupi longitudinalne podatke o bezbednosti i efikasnosti u rutinskim kliničkim okruženjima kod pacijenata kojima je propisan lek Raxone za lečenje LHON-a. Ova studija je sprovedena u 26 centara u 6 evropskih zemalja (Austrija, Francuska, Nemačka, Grčka, Italija i Holandija).

U dugoročnoj studiji bezbednosti PAROS, ukupno 224 pacijenata sa LHON-om sa srednjom starošću od 32,2 godine na početku studije, dobijali su terapiju lekom Raxone i bili su uključeni u populaciju za ispitivanje bezbednosti. Preko polovine pacijenata (52,2%) imalo je mutaciju G11778A; 17,9% je imalo mutaciju T14484C, 14,3% imalo je mutaciju G3460A, a 12,1% je imalo druge mutacije. Dužina lečenja ovih pacijenata prikazana je u nastavku, u tabeli 3.

Tabela 3: Dužina lečenja (Populacija za ispitivanje bezbednosti)

Dužina lečenja	Prethodno nelečeni idebenonom na početku ispitivanja	Prethodno lečeni idebenonom na početku ispitivanja	Svi
N	39	185	224
Dan 1	39 (100,0%)	185 (100,0%)	224 (100,0%)
≥ 6 meseci	35 (89,7%)	173 (93,5%)	208 (92,9%)
≥ 12 meseci	30 (76,9%)	156 (84,3%)	186 (83,0%)
≥ 18 meseci	20 (51,3%)	118 (63,8%)	138 (61,6%)
≥ 24 meseca	14 (35,9%)	93 (50,3%)	107 (47,8%)
≥ 30 meseci	8 (20,5%)	68 (36,8%)	76 (33,9%)
≥ 36 meseci	8 (20,5%)	54 (29,2%)	62 (27,7%)

Prosečno trajanje izloženosti je 765,4 dana (SD 432,6 dana)

Dugoročni bezbednosni profil leka Raxone u lečenju pacijenata sa LHON je procenjen kada se koristi u uslovima svakodnevne kliničke prakse.

Ukupno 130 pacijenata (58,0% populacije za ispitivanje bezbednosti) prijavilo je 382 neželjena događaja (engl. *Treatment Emergent Adverse Events, TEAE*). Jedanaest (4,9%) pacijenata je prijavilo ozbiljne neželjene događaje (engl. *Adverse Events, AE*). Pedeset (22,3%) pacijenata je prijavilo 82 TEAE za koje je istraživač smatrao da su povezani sa lekovima. Trideset četiri (15,2%) pacijenata imalo je 39 TEAE koje su dovele do prekida terapije lekom Raxone. Dvadeset pet (11,2%) pacijenata je iskusilo 31 ozbiljan TEAE.

U studiji je zabeležen jedan smrtni slučaj kod 81-godišnjeg pacijenta koji je umro od terminalnog karcinoma prostate, za koji je istraživač procenio da nije povezan sa lekom Raxone.

Nisu identifikovani novi bezbednosni problemi dugotrajne primene leka Raxone kod LHON pacijenata kada se koristi u uslovima svakodnevne kliničke prakse u PAROS studiji. Bezbednosni profil leka Raxone u PAROS studiji bio je sličan onom iz prethodne otvorene studije (LEROS studija).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima Fridrajhove ataksije, 32 pacijenta životnog doba između 8 i 11 godina i 91 pacijent između 12 i 17 godina primili su idebenon u dozi od ≥ 900 mg/dnevno do 42 meseca.

U studiji RHODOS i grupi EAP kod LHON pacijenata, ukupno su 3 pacijenta između 9 i 11 godina i 27 pacijenata između 12 i 17 godina primili idebenon u dozi od 900 mg/dnevno tokom razdoblja od najviše 33 meseca.

U PAROS studiju je uključeno samo devet pacijenata mladih od 14 godina koji su primali lek Raxone u dozi od 900 mg/dan.

Lek Raxone je odobren pod „posebnim okolnostima“.

S obzirom na to da se radi o retkoj bolesti, nije bilo moguće dobiti kompletne informacije o ovom leku.

Evropska agencija za lekove će jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Hrana uvećava bioraspoloživost idebenona približno 5-7 puta i zato lek Raxone treba uvek da se primenjuje uz hranu.

Tablete ne treba da se lome ili žvaću.

Nakon oralne primene leka Raxone, idebenon se brzo resorbuje. Kod ponovljene doze leka, maksimalna koncentracija idebenona u plazmi se postiže u proseku za 1 sat (medijana: 0,67 sati, raspon: 0,33-2,00 sata).

Distribucija

Eksperimentalni podaci pokazuju da idebenon prolazi krvno-moždanu barijeru i u značajnim koncentracijama distribuira u cerebralnom tkivu. Nakon oralne primene, farmakološki relevantne koncentracije idebenona se mogu detektovati u očnoj vodi.

Biotransformacija

Metabolizam se odvija putem oksidativnog skraćanja sporednog lanca i redukcijom hinonskog prstena, konjugacijom do glukuronida i sulfata. Idebenon pokazuje visoki metabolizam prvog prolaza koji rezultira konjugacijom idebenona (glukuronidi i sulfati (IDE-C)) i metabolitima faze I QS10, QS6 i QS4, kao i njihovim odgovarajućim metabolitima faze II (glukuronidi i sulfati (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Glavni metaboliti u plazmi jesu IDE-C i QS4+QS4-C.

Eliminacija iz organizma

Zbog efekta prvog prolaza, koncentracije idebenona u plazmi su uglavnom bile merljive do 6 sati nakon oralne primene doze od 750 mg leka Raxone, koji se primenjivao ili kao pojedinačna doza oralno ili posle ponovljenih doza tri puta na dan (14 dana). Glavni put eliminacije je metabolizam, pri čemu se najveći deo doze izlučuje putem bubrega u obliku metabolita. Nakon pojedinačne doze ili ponovljenje oralne doze od 750 mg leka Raxone, QS4+QS4-C bio je najzastupljeniji metabolit idebenona u urinu, što je u proseku između 49,3% i 68,3 % ukupne primenjene doze. QS6+QS6 je zastupljen sa 6,4% do 9,46%, dok su QS10+QS10-C i IDE+IDE-C bili ispod ili blizu 1%.

Linearnost/nelinearnost

U farmakokinetičkim ispitivanjima faze I, proporcionalno povećanje koncentracije idebenona u plazmi je zapaženo za doze od 150 mg do 1050 mg. Ni idebenon ni njegovi metaboliti nisu pokazali farmakokinetičku zavisnost od vremena.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i oštećenjem funkcije bubrega

Za ovu populaciju ne postoje raspoloživi podaci.

Pedijatrijska populacija

Dok su iskustva iz kliničkih ispitivanja pedijatrijskih pacijenata sa LHON-om ograničena na pacijente od 14 godina i starije, farmakokinetički podaci iz farmakokinetičkih istraživanja ove populacije, koji obuhvataju pedijatrijske pacijente sa Fridrajhtovom ataksijom uzrasta od 8 godina i starije, ne otkrivaju značajne razlike u farmakokinetici idebenona.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti po reprodukciju i razvoj ne otkrivaju posebnu opasnost po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon K25;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film obloga tablete:

Makrogol 3350;
Polivinilalkohol;
Talk;
Titan-dioksid;
Sunset yellow FCF (E110).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje leka je bela boca od polietilena visoke gustine sa belim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu („twist off”) sa evidencijom otvaranja.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 180 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PROVIDENS D.O.O. BEOGRAD
Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457574 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.01.2019.

Datum obnove dozvole: 13.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.