

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Raxone 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 46 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 0,23 mg af sunset yellow (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, kringlótt, tvíkúpt filmu-húðuð tafla sem er 10 mm í þvermál, með Santhera merkið greipt í aðra hliðina og „150“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Raxone er ætlað til meðferðar á sjónskerðingu hjá unglíngum og fullorðnum sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla (Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 900 mg/dag af ídebenóni (300 mg, 3 sinnum á dag).

Engar upplýsingar um samfellda meðferð með ídebenóni umfram 6 mánuði liggja fyrir úr klínískum samanburðarrannsóknum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir sértæka skammtaáðlögun við meðferð á arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Raxone hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Raxone filmuhúðaðar töflur á að gleypa heilar með vatni. Ekki má brjóta eða tyggja töflurnar. Raxone skal gefa með mat því að matur eykur lífaðgengi ídebenóns.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum í samræmi við klínískar verklagsreglur á hverjum stað.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum hópum. Því skal gæta varúðar þegar Raxone er ávísað sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Litmiga (chromaturia)

Umbrotsefni ídebenóns eru lituð og geta valdið litmigu, þ.e. rauðbrúnni mislitun á þvagi. Þessi áhrif eru skaðlaus, tengjast ekki blóði í þvagi og ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eða hætta meðferð. Gæta skal varúðar til að tryggja að litmigan dylji ekki litabreytingar af öðrum ástæðum (t.d. vegna nýrna- eða blóðsjúkdóma).

Laktósi

Raxone inniheldur laktósa. Sjúklingar með sjaldgæfu arfgengu sjúkdómana galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki taka Raxone.

Sunset yellow

Raxone inniheldur sunset yellow (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum hafa sýnt fram á að ídebenón og QS10 umbrotsefni þess valda ekki altækri hömlun á cytókróm P450 ísóformunum CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 og 3A4 við klínískt mikilvæga þéttni ídebenóns eða QS10. Að auki kom ekki fram nein örvun á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Ídebenón getur hamlað P-glykópróteini (p-gp) með hugsanlegri aukinni útsetningu fyrir t.d. dabíгатran etexílati, digoxíní eða aliskíréní. Ídebenón er ekki hvarfefni fyrir p-gp *in vitro*.

Í ljósi upplýsinga um hömlun *in vitro*, er ekki hægt að útiloka forhömlun (presystemic inhibition) á CYP3A4 af völdum ídebenóns. Hugsanleg aukning á útsetningu tiltekinna hvarfefna CYP3A4 (t.d. mídazoláms, tríazoláms, atorvastatíns, lovastatíns, simvastatíns, astemízóls, beprídíls, císapríðs,

dofetilíðs, levasetýlmethadóls, mízolastíns, pímozíðs, kínidíns, sertíndóls, terfenadíns, tvíhýdróergótamíns, ergómetríns, ergótamíns, metýlbergómetríns, eletríptans, nísoldipíns og ranólazíns) er óþekkt. Gæta skal varúðar og forðast skal samhliða gjöf þessara lyfja ef mögulegt er.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi ídebenóns á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Aðeins skal gefa þunguðum konum eða konum á barneignaraldri sem líklegt er að verði þungaðar ídebenón, ef talið er að ávinningur lækningaverkunarinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að ídebenón skilst út í brjóstamjólk. Því þarf að veita og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferðinni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif útsetningar fyrir ídebenóni á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Raxone hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um við notkun ídebenóns er vægur eða miðlungsmikill niðurgangur (sem yfirleitt krefst ekki stöðvunar á meðferð), nefkoksbólga, hósti og bakverkur.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla eða tilkynnt var um eftir markaðssetningu fyrir aðrar ábendingar eru settar fram í töflu hér á eftir. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Kjörheiti	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Mjög algengar
	Berkjubólga	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Kyrningapurð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Hækkun á kólesteróli í blóði, hækkun á þriglýseríðum í blóði	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Flog, óráð, ofskynjanir, æsingur, hreyfitrúflun, ofhreyfni, strokuþörf (poriomania), sundl, höfuðverkur, eirðarleysi, stjarfi	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Hósti	Mjög algengar

Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ógleði, uppköst, lysterleysi, meltingartruflanir	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall	Hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, hækkun á laktat dehydógenasa í blóði, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, hækkun á bilirúbíni í blóði, lifrabólga	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Bakverkur	Algengar
	Verkur í útlimum	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Blóðnituraukning, litmiga (chromaturia)	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Lasleiki	Tíðni ekki þekkt

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmun í RHODOS rannsókninni. Skammtar allt að 2250 mg/sólarhring sem gefnir hafa verið í klínískum rannsóknum hafa sýnt fram á öryggi í samræmi við það sem fram kemur í kafla 4.8.

Ekkert sértækt mótefni er til fyrir ídebenón. Veita skal stuðningsmeðferð vegna einkenna eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur taugalyf, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Ídebenón, stuttkeðju bensókínón, er andoxunarefni sem talið er geta flutt rafeindir beint að flóka III á rafeindaflutningskeðju hvatberans og þannig sniðgengið flóka I og endurheimt orkuframleiðslu í frumum (ATP) við tilraunaaðstæður við skort á flóka I. Á sama hátt getur ídebenón flutt rafeindir beint að flóka III í rafeindaflutningskeðjunni fyrir arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla, þannig sniðgengið flóka I sem verður fyrir áhrifum af öllum þremur mtDNA stökkbreytingunum sem valda arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla og endurheimt ATP-framleiðslu frumunnar.

Samkvæmt þessum lífefnafræðilega verkunarmáta getur ídebenón endurvakið lífvænlegar en óvirkar taugahnoðfrumur í sjónhimnu (RGC) hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla. Það fer eftir því hversu langt er síðan einkenni komu fram og hlutfalli taugahnoðsfrumna í sjónhimnu sem hafa þegar orðið fyrir áhrifum, hvort ídebenón geti stuðlað að bættri sjón hjá sjúklingum með sjónskerðingu.

Klínískt öryggi og verkun ídebenóns við arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla hefur verið metin í einni tvíblindri, slembaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (RHODOS).

RHODOS tók til alls 85 sjúklinga, 14-66 ára, með einhverja af 3 megin mtDNA stökkbreytingunum (G11778A, G3460A eða T14484C) sem ekki höfðu haft sjúkdóminn í meira en 5 ár. Sjúklingar fengu annaðhvort 900 mg/dag af Raxone eða lyfleysu í 24 vikur (6 mánuði). Raxone var gefið í 3 daglegum 300 mg skömmtum með máltíðum.

Aðal endapunkturinn „besta endurheimt sjónskerpu“ var skilgreindur sem sú niðurstaða frá því auga sem mestu jákvæðu framfarirnar í sjónskerpu komu fram, frá grunnildi að viku 24 samkvæmt ETDRS-töflum. Helsti aukaendapunkturinn „breyting á bestu sjónskerpu“ var mældur sem mismunurinn á milli bestu sjónskerpu í annaðhvort vinstra eða hægri auga í 24. viku, samanborið við grunnildi (tafla 1).

Tafla 1: RHODOS: Besta endurheimt sjónskerpu og breyting á bestu sjónskerpu frá grunnildi að viku 24

Endapunktur (ITT)	Raxone (N=53)	Lyfleysa (N=29)
Aðalendapunktur:	logMAR $-0,135 \pm 0,041$	logMAR $-0,071 \pm 0,053$
Besta endurheimt sjónskerpu (meðaltal \pm SE; 95% CI)	logMAR $-0,064$, 3 stafir ($-0,184$; $0,055$) p=0,291	
Helsti aukaendapunktur:	logMAR $-0,035 \pm 0,046$	logMAR $0,085 \pm 0,060$
Breyting á bestu sjónskerpu (meðaltal \pm SE; 95% CI)	logMAR $-0,120$, 6 stafir ($-0,255$; $0,014$) p=0,078	

Greining samkvæmt blönduðu líkani endurtekinnna mælinga (mixed model of repeated measures)

Einn sjúklingur í lyfleysuhópnum sýndi fram á áframhaldandi sjálfsprottna endurheimt sjónar við grunnildi. Útilokun þessa sjúklings gaf svipaða niðurstöðu og í ITT-þýðinu, eins og ætla mátti var munurinn á milli ídebenón- og lyfleysuhópsins örflítið stærri.

Fyrirfram tilgreind greining í RHODOS ákvarðaði hlutfall sjúklinga með auga þar sem grunnildi sjónskerpu var $\leq 0,5$ logMAR og þar sem sjónskerpan versnaði að $\geq 1,0$ logMAR. Í þessu litla undirhópi sjúklinga (n=8) sýndi 0 af 6 sjúklingum í ídebenónhópnum fram á versnun að $\geq 1,0$ logMAR en 2 af 2 sjúklingum í lyfleysuhópnum sýndu slíka versnun.

Í áhorfseftirfylgnirannsókn RHODOS með einni heimsókn, gaf sjónskerpumat á 58 sjúklingi að meðaltali 131 vikum eftir að meðferð lauk til kynna að mögulegt væri að viðhalda áhrifum Raxone.

Eftirá greining (post-hoc) var gerð á svarendum í RHODOS til að meta hlutfall sjúklinga sem höfðu endurheimt klínískt marktæka sjónskerpu frá grunnildi í að minnsta kosti öðru auganu, skilgreinda sem annaðhvort: (i) framfarir í sjónskerpu frá því að vera ófær um að lesa einn staf í að geta lesið að minnsta kosti 5 stafi á ETDRS-töflunni eða (ii) framfarir í sjónskerpu með að minnsta kosti 10 stöfum á ETDRS-töflunni. Niðurstöður eru sýndar í töflu 2, þ.m.t. stuðningsgögn frá 62 sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla sem notuðu Raxone í 94 mánuði í tilvikum þar sem gefin var undanþága fyrir notkun lyfsins áður en lyfið var samþykkt (expanded access programme (EAP)) og frá 94 ómeðhöndluðum sjúklingum í tilvikarannsókn (case record survey (CRS)).

Tafla 2: Hlutfall sjúklinga með klínískt marktæka endurheimtingu á sjónskerpu eftir 6 mánuði frá grunnildi

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS lyfleysa (N=29)
Svöruðu meðferð (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP og CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-ómeðhöndlað (N=94)
Svöruðu meðferð (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Í EAP jókst fjöldi þeirra sem svöruðu meðferð með aukinni meðferðarlengd úr 19 af 62 sjúklingum (30,6%) eftir 6 mánuði í 17 af 47 sjúklingum (36,2%) eftir 12 mánuði.

Börn

Í klínískum rannsóknum á Friedreich- slingri fengu 32 sjúklingar á aldrinum 8 til 11 ára og 91 sjúklingur á aldrinum 12 til 17 ára ≥ 900 mg/dag af ídebenóni í allt að 42 mánuði.

Í RHODOS og EAP hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla fengu samtals 3 sjúklingar á aldrinum 9 til 11 ára og 27 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára 900 mg/dag af ídebenóni í allt að 33 mánuði.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Matur eykur aðgengi ídebenóns u.þ.b. 5-7-falt og því ætti alltaf að gefa Raxone með mat. Ekki má brjóta eða tyggja töflurnar.

Ídebenón frásogast hratt eftir gjöf Raxone til inntöku. Eftir endurtekna skammta næst hámarksþéttni ídebenóns í plasma að meðaltali innan 1 klst. (miðgildi 0,67 klst., bil: 0,33-2,00 klst.). Í 1. stigs lyfjahvarfafræðilegum rannsóknum kom fram hlutfallsleg hækkun á plasmáþéttni ídebenóns við skammta frá 150 mg til 1050 mg. Hvorki ídebenón né umbrotsefni þess sýndu fram á tímaháð lyfjahvörf.

Dreifing

Niðurstöður rannsókna hafa sýnt fram á að ídebenón fer yfir blóðheilapröskuld og dreifist í marktækri þéttni um heilavef. Eftir gjöf til inntöku er lyfjafræðilega mikilvæg þéttni ídebenóns greinanleg í augnvökva augans.

Umbrot

Umbrotsferlið á sér stað með oxunarstyttingu hliðarkeðjunnar og með afoxun á kínónhringnum og samtengingu við glúkúróníða og súlföt. Ídebenón sýnir fram á mikil umbrot í fyrstu umferð gegnum lifur (first pass metabolism) sem leiðir til samtengingu ídebenóns (glúkúróníð og súlföt (IDE-C)) og fasa I umbrotsefnanna QS10, QS6 og QS4 auk samsvarandi fasa II umbrotsefna þeirra (glúkúróníðs og súlfats (QS10 + QS10-C, QS6 + QS6-C, QS4 + QS4-C)). Helstu umbrotsefnin í plasma eru IDE-C og QS4 + QS4-C.

Brotthvarf

Vegna mikilla áhrifa í fyrstu umferð um lifur, var plasmáþéttni ídebenóns yfirleitt aðeins mælanleg í allt að 6 klukkustundir eftir gjöf á 750 mg Raxone til inntöku, sem gefið var sem einn skammtur til inntöku eða endurtekin (14 dagar) skömmtun þrisvar á dag. Helsta brotthvarfsleiðin er umbrot, þar sem meirihluti skammtsins skilst út um nýru sem umbrotsefni. Eftir staka eða endurtekna skammta af 750 mg Raxone til inntöku var QS4+QS4-C mest áberandi umbrotsefni ídebenóns í þvagi, sem jafngildir að meðaltali á milli 49,3% og 68,3% af gefnum heildarskammti. Hlutfall QS6+QS6 var 6,45% til 9,46% en hlutfall QS10+QS10-C og IDE+IDE-C var í kringum 1% eða minna.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum hópum.

Börn

Þrátt fyrir að reynsla úr klínískum rannsóknum hjá börnum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla sé takmörkuð við sjúklinga 14 ára og eldri, sýndu lyfjahvarfafraðilegar upplýsingar úr þýðisrannsókn á lyfjahvörfum, m.a. á börnum 8 ára og eldri með Friedreich- slingur, ekki fram á neinn marktækan mun á lyfjahvörfum ídebenóns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Póvídón K25
Magnesíumstearat
Kísilkvoða

Töfluhúð

Makrógól 3350
Pólý(vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít háþéttni pólýetýlen glös með hvítum barn-heldum, innsigluðum skrúftöppum úr pólýprópýleni sem innihalda 180 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Þýskaland
sími: +49 (0) 7621 1690 200
bréfasími: +49 (0) 7621 1690 201
netfang: office@santhera.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1020/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 12 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að hægt sé að rannsaka frekar ávinning af Raxone í meðferð sjúklinga með arfgengan Lebers sjónaugarkvilla, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr stýðri, opinni, ytri inngripsrannsókn á gangi sjúkdóms til að meta verkun og öryggi Raxone í meðferð sjúklinga með arfgengan Lebers sjónaugarkvilla, þar á meðal langtímameðferð.	Bráðabirgðaskýrslur skulu lagðar fram við árlegt endurmat. Tímamörk lokaskýrslu: 31. ágúst 2020
Til að hægt sé að rannsaka frekar ávinning af Raxone í meðferð sjúklinga með arfgengan Lebers sjónaugarkvilla, skal markaðsleyfishafi viðhalda og framlengja „Historical Case Record” könnuninni á sjónskerpu hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjónaugarkvilla, þannig að hún geti nýst sem ytra viðmið fyrir opnu rannsóknina.	Bráðabirgðaskýrslur skulu lagðar fram við árlegt endurmat. Tímamörk lokaskýrslu: 31. ágúst 2020
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að hægt sé að rannsaka frekar ávinning af Raxone í meðferð sjúklinga með arfgengan Lebers sjónaugarkvilla, skal markaðsleyfishafi safna saman gögnum sem byggjast á umsaminni aðferðarlýsingu, úr gagnagrunni um útsetningu sjúklinga fyrir lyfinu sem hafa fengið Raxone ávísað til meðferðar á arfgengum Lebers sjónaugarkvilla í klínískum tilgangi. Gagnagrunninn skal einnig nota til að safna saman gögnum um langtíma árangur.	Skýrslur skulu lagðar fram við árlegt endurmat.
Markaðsleyfishafi skal fylgja sjúklingum eftir í yfirstandandi „Expanded Access” áætluninni og leggja fram endanlegar niðurstöður.	Bráðabirgðaskýrslur skulu lagðar fram við árlegt endurmat. Tímamörk lokaskýrslu: 31. ágúst 2019

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÖSKJUR/ MERKIMIÐI Á HÁÞÉTTNI PÓLYETÝLEN GLÖSUM

1. HEITI LYFS

Raxone 150 mg filmuhúðaðar töflur
ídebenón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og sunset yellow (E110). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1020/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Raxone 150 mg

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Raxone 150 mg filmhúðaðar töflur ídebenón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Raxone og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Raxone
3. Hvernig nota á Raxone
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Raxone
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Raxone og við hverju það er notað

Raxone inniheldur efni sem kallast ídebenón.

Ídebenón er notað til að meðhöndla sjónskerðingu hjá fullorðnum og unglíngum með augnsjúkdóm sem kallast arfgengur Lebers sjóntaugarkvilli (Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)).

- Þessi augnsjúkdómur er arfgengur, sem þýðir að hann gengur í fjölskyldum.
- Hann orsakast af vandamálum í genum þínum (sem kallast „erfðafræðileg stökkbreyting“), sem hefur áhrif á getu augnfrumna til að framleiða þá orku sem þær þurfa til að starfa eðlilega, þannig að þær verða óvirkar.
- Arfgengur Lebers sjóntaugarkvilli getur leitt til sjónskerðingar vegna vanvirkni frumnanna sem bera ábyrgð á sjóninni.

Meðferð með Raxone getur endurheimt getu frumnanna til að framleiða orku og þannig hjálpað óvirkum augnfrumum að starfa aftur. Þetta getur leitt til einhvers bata við sjónskerðingunni.

2. Áður en byrjað er að nota Raxone

Ekki má nota Raxone:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ídebenóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Raxone er notað ef:

- þú ert með einhverja blóð-, lifrar- eða nýrnasjúkdóma.

Breytingar á lit þvags

Raxone getur litað þvagið rauðbrúnt. Þessi litabreyting er skaðlaus og þýðir ekki að breyta þurfi

meðferðinni. Hins vegar gæti litabreytingin þýtt að þú sért með vandamál í nýrum eða þvagblöðru.

- Láttu lækninn vita ef litur þvagsins breytist.
- Hann gæti rannsakað þvagið til að ganga úr skugga um að litabreytingin feli ekki önnur vandamál.

Rannsóknir

Læknirinn mun athuga sjón þína áður en þú byrjar að taka lyfið og síðan í reglulegum heimsóknum á meðan þú tekur það.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Raxone sé öruggt eða virki hjá börnum yngri en 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Raxone

Sum lyf geta haft milliverkanir við Raxone. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega einhver af eftirfarandi:

- til að meðhöndla svefnleysi (míðazolam, tríazolam)
- til að lækka kólesterólmagn eða til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóm (atorvastatín, lóvastatín, símvastatín)
- andhistamín til að meðhöndla ofnæmi (astemízól, mízólastín, terfenadín)
- til að meðhöndla háan blóðþrýsting og brjóstverk (beprídíl, nísoldipín, ranólazín)
- til að meðhöndla brjóstsviða (císapríð)
- til að meðhöndla gáttatif (dofetilíð)
- til að meðhöndla óþíatfíkn (levacetýlmetadól)
- til að meðhöndla vöðvakippi og taltruflanir í tengslum við Tourette heilkenni (pímozíð)
- til að meðhöndla hjartsláttartruflanir (kínidín)
- sefandi lyf (sertíndól)
- til að meðhöndla mígreni (tvíhýdroergótamín, ergótamín, eletríptan)
- til að stjórna miklum blæðingum eftir fæðingu (ergómetrín, metýlgergómetrín).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

- Læknirinn mun eingöngu ávísa þér Raxone ef ávinningur af meðferðinni er meiri en áhættan fyrir ófædda barnið.
- Raxone getur borist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti mun læknirinn ræða við þig um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta að taka lyfið. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning af lyfinu fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Raxone er ekki talið hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Raxone inniheldur laktósa og sunset yellow (E110)

- Raxone inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með laktósaóþol eða að þú þolir ekki eða getir ekki melt sumar sykrur, skaltu tala við lækninn áður en þú tekur lyfið.
- Raxone inniheldur litarefni sem kallast “sunset yellow” (einnig kallað E110). Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Raxone

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er 2 töflur þrisvar sinnum á dag, þetta eru alls 6 töflur á dag.

Að taka lyfið

- Taktu töflurnar með mat, það hjálpar til við að koma meira af lyfinu úr maganum og út í blóðið.
- Gleyptu töflurnar í heilu lagi með glasi af vökva.
- Ekki má mylja eða tyggja töflurnar.
- Taktu töflurnar á sama tíma á hverjum degi. Til dæmis með morgunmatnum á morgnana, með hádegismatnum á daginn og með kvöldmatnum á kvöldin.

Ef tekinn er stærri skammtur af Raxone en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Raxone en mælt er fyrir um, láttu lækninn strax vita.

Ef gleymist að taka Raxone

Ef þú gleymir skammti, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Raxone

Ræddu við lækninn áður en þú hættir að taka lyfið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- nefkoksbólga (kvef)
- hósti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur (vægur eða meðalslæmur sem venjulega krefst þess ekki að hætta verði meðferð)
- bakverkur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- berkjubólga
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna: lágt gildi hvítra blóðkorna, lágt gildi rauðra blóðkorna eða fáar blóðflögur
- aukið kólesteról eða fita í blóði - sést í blóðprufum
- flog, ringlun, að sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), spennutilfinning, hreyfingar sem þú getur ekki stjórnað, tilhneiging til að vafra burt, sundl, höfuðverkur, eirðarleysi, þrekleysi
- ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkir
- mikið magn af ákveðnum lifrarensímum í líkamanum sem bendir til þess að þú sért með lifrarsjúkdóm - sést í blóðprufum, mikið magn af “bilirúbíni” - það getur gert húðina og augnhvítuna gulleita, lifrarbólga
- útbrot, kláði
- verkur í útlimum
- mikið magn af köfnunarefni í blóði - sést í blóðprufum, breyting á liti þvags
- almenn vanlíðan

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í

hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Raxone

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Raxone inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ídebenón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, póvídón K25, magnesíumstearat og kísilkvoða.
Filmuhúð töflu: makrógól, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð, sunset yellow (E110).

Lýsing á útliti Raxone og pakkingastærðir

- Raxone filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, kringlóttar töflur sem eru 10 mm í þvermál, með Santhera merkið greytt í aðra hliðina og „150“ í hina hliðina.
- Raxone kemur í hvítum plastglösum. Hvert glas inniheldur 180 töflur.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Þýskaland
sími: +49 (0) 7621 1690 200
bréfasími: +49 (0) 7621 1690 201
netfang: office@santhera.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).