

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Raxone 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idebenon.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 46 mg laktos (som monohydrat) och 0,23 mg para-orange (E110).

En fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Orange, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 10 mm i diameter, märkt med logon Santhera på ena sidan och ”150” på andra sidan.

4. Kliniska uppgifter

4.1 Terapeutiska indikationer

Raxone är indicerat för behandling av nedsatt syn hos ungdomar och vuxna med Lebers hereditära optikusneuropati (LHON) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av LHON.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 900 mg idebenon per dag (300 mg, tre gånger om dagen).

Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar om kontinuerlig behandling med idebenon längre än 6 månader.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen specifik dosjustering krävs för behandling av LHON hos äldre patienter.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har undersökts. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Raxone vid LHON har ännu inte fastställts hos patienter under 12 år. Uppgifterna som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitten 5.1 och 5.2, men en doseringsrekommendation kan inte göras.

Administreringsätt

Raxone filmdragerade tabletter ska sväljas hela med vatten. Tabletterna ska inte brytas eller tuggas. Raxone ska ges tillsammans med föda eftersom föda ökar idebenons biotillgänglighet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

Patienterna bör regelbundet övervakas i enlighet med lokal klinisk praxis.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Det finns inga data för dessa populationer. Försiktighet bör därför iaktas när Raxone förskrivs till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Urinmissfärgning

Idebenons metaboliter är färgade och kan orsaka kromaturi, dvs. en rödbrun missfärgning av urinen. Denna effekt är ofarlig, inte förknippad med hematuri, och kräver inte att dosen anpassas eller att behandlingen avbryts. Försiktighet bör iaktas för att säkerställa att kromaturin inte maskerar missfärgningar av andra orsaker (t.ex. sjukdomar i njurarna eller blodet).

Laktos

Raxone innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda Raxone: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Para-orange

Raxone innehåller para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

Data från studier *in vitro* har visat att idebenon och dess metabolit QS10 inte utövar någon systemisk hämning av cytokrom P450-isoformerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer av idebenon eller QS10. Vidare sågs ingen induktion av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Idebenon kan hämma P-glykoprotein (p-gp) med möjliga exponeringsökningar av t.ex. dabigatranetexilat, digoxin eller aliskiren. Idebenon är inget substrat för p-gp *in vitro*.

Med tanke på hämningsdata *in vitro* kan inte en presystemisk hämning av CYP3A4 till följd av idebenon uteslutas. Den möjliga exponeringsökningen av vissa CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam, triazolam, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid,

levacetylmetadol, mizolastin, pimoqid, kinidin, sertindol, terfenadin, dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin, eletriptan, nisoldipin och ranolazin) är okänd. Försiktighet tillråds och kombination med dessa läkemedel bör om möjligt undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av idebenon hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet. Idebenon ska endast administreras till gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som kan bli gravida om det anses att nyttan av behandlingseffekten väger tyngre än alla potentiella risker.

Amning

Studier på råttor har visat att idebenon utsöndras i modersmjölk. Ett beslut måste fattas huruvida amningen ska avbrytas eller behandlingen avbrytas som beaktar fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av exponering för idebenon på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Raxone har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna som orsakas av idebenon är lindrig till måttlig diarré (som vanligtvis inte kräver att behandlingen avbryts), nasofaryngit, hosta och ryggsmärta.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar med LHON-patienter eller rapporterats efter godkännande för försäljning vid andra indikationer anges i tabellen nedan. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande överenskommelse: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mycket vanliga
	Bronkit	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Agranulocytos, anemi, leukocytopeni, trombocytopeni, neutropeni	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Förhöjd kolesterolhalt i blodet, förhöjd triglyceridhalt i blodet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Anfall, delirium, hallucinationer, agitation, dyskinesi, hyperkinesi, ambulatorisk automatism, yrsel, huvudvärk, rastlöshet, stupor	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Illamående, kräkning, anorexi, dyspepsi	Ingen känd frekvens

Lever och gallvägar	Alaninaminotransferas-stegring, aspartataminotransferas-stegring, ökade alkaliska fosfataser i blodet, ökade laktatdehydrogenaser i blodet, gamma-lutamyltransferas-stegring, ökat bilirubin i blodet, hepatit	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanliga
	Smärta i extremitet	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Azotemi, urinmissfärgning	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Ingen rapport om överdosering har mottagits från RHODOS-studien. Doser upp till 2 250 mg/dag har administrerats i kliniska studier med en säkerhetsprofil som överensstämmer med den som rapporteras i avsnitt 4.8.

Det finns ingen specifik antidot mot idebenon. Understödjande symtomatisk behandling ska ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Idebenon, en kortkedjig bensokinon, är en antioxidant som antas kunna överföra elektroner direkt till komplex III av den mitokondriella elektrontransportkedjan, vilket kringgår komplex I och återställer cellulär framställning av energi (ATP) under experimentella förhållanden av brist på komplex I. Vid LHON kan idebenon på samma sätt överföra elektroner direkt till komplex III av elektrontransportkedjan, vilket kringgår komplex I som är påverkad av samtliga tre primära mtDNA-mutationer som orsakar LHON, vilket återställer cellulär ATP-framställning.

Enligt denna biokemiska verkningsmekanism kan idebenon återaktivera viabla-men-inaktiva retinala ganglieceller (RGC) hos LHON-patienter. Beroende på tiden efter symtomdebuten och andelen redan påverkade RGC, kan idebenon främja återställandet av synen hos patienter med förlorad synförmåga.

Klinisk säkerhet och effekt av idebenon vid LHON har bedömts i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie (RHODOS).

I RHODOS-studien ingick sammanlagt 85 LHON-patienter i åldern 14–66 år, vilka hade någon av de tre primära mtDNA-mutationerna (G11778A, G3460A eller T14484C) och en sjukdomstid på högst fem år. Patienterna fick antingen 900 mg Raxone per dag eller placebo under 24 veckor (6 månader). Raxone gavs som tre dagliga doser om vardera 300 mg tillsammans med föda.

Det primära effektmåttet ”bästa återställande av synskärpa” definierades som resultatet av att ögat upplevde den mest positiva förbättringen av synskärpan från baseline till vecka 24 uppmätt med ETDRS-tavlor. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet ”förändring av bästa synskärpa” uppmättes som skillnaden mellan bästa synskärpa i antingen vänstra eller högra ögat vid 24 veckor jämfört med baseline (tabell 1).

Tabell 1: RHODOS: Bästa återställande av synskärpa och förändring av bästa synskärpa från baseline till vecka 24

Effektmått (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Primärt effektmått: Bästa återställande av synskärpa (medelvärde ± medelfel; 95 % KI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 bokstäver (-0,184; 0,055) p=0,291	
Huvudsakligt sekundärt effektmått: Förändring av bästa synskärpa medelvärde ± medelfel; 95 % KI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 bokstäver (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analys i enlighet med MMRM (Mixed Model of Repeated Measures)

En patient i placebogruppen inkom med pågående spontan återställning av synförmågan vid baseline. Uteslutning av denna patient gav liknande resultat som i ITT-populationen, och såsom förväntades var skillnaden mellan idebenon- och placeboarmen något större.

En förspecificerad analys i RHODOS bestämde andelen patienter med ett öga med en baseline-synskärpa på $\leq 0,5$ logMAR hos vilka synskärpan försämrades till $\geq 1,0$ logMAR. I denna lilla patientundergrupp (n=8) försämrades 0 av 6 patienter i idebenongruppen till $\geq 1,0$ logMAR medan 2 av 2 patienter i placebogruppen uppvisade en sådan försämring.

I en uppföljande observationsstudie av RHODOS med enstaka besök visar bedömningar av synskärpa från 58 patienter som gjordes i genomsnitt 131 veckor efter avbruten behandling att effekten av Raxone kan upprätthållas.

En responderanalys utfördes i efterhand i RHODOS som utvärderade andelen patienter med en kliniskt relevant återhämtning av synskärpan från baseline i minst ett öga, vilken definierades som antingen: i) förbättrad synskärpa från att inte kunna läsa en enda bokstav till att kunna läsa minst 5 bokstäver på ETDRS-tavlan; eller ii) förbättrad synskärpa med minst 10 bokstäver på ETDRS-tavlan. Resultaten visas i tabell 2 med understödande data från 62 LHON-patienter som använde Raxone i ett program för utökad tillgång (EAP, Expanded Access Programme) och från 94 obehandlade patienter i en undersökning av journalanteckningar (CRS, Case Record Survey).

Tabell 2: Andelen patienter med kliniskt relevant återhämtning av synskärpa efter 6 månader från baseline

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Responders (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP och CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-obehandlade (N=94)
Responders (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

I EAP ökade antalet responders med längre behandlingstid, från 19 av 62 patienter (30,6 %) vid 6 månader till 17 av 47 patienter (36,2 %) vid 12 månader.

Pediatrik population

I kliniska prövningar vid Friedreichs ataxi fick 32 patienter i åldrarna 8 till 11 år och 91 patienter i åldrarna 12 till 17 år idebenon i dosen ≥ 900 mg/dag i upp till 42 månader.

I RHODOS och EAP vid LHON fick sammanlagt 3 patienter i åldrarna 9 till 11 år och 27 patienter i åldrarna 12 till 17 år idebenon i dosen 900 mg/dag i upp till 33 månader.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information om detta läkemedel som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Föda ökar idebenons biotillgänglighet med cirka 5–7 gånger och därför bör Raxone alltid tas med mat. Tablettorna ska inte brytas eller tuggas.

Efter en oral administrering av Raxone absorberas idebenon snabbt. Vid upprepad dosering uppnås maximala plasmakoncentrationer av idebenon i genomsnitt inom 1 timme (median 0,67 h intervall: 0,33–2,00 h). I farmakokinetiska fas I-studier ökade idebenons plasmakoncentrationer proportionellt för doser från 150 mg till 1 050 mg. Varken idebenon eller dess metaboliter visade någon tidsberoende farmakokinetik.

Distribution

Enligt experimentella uppgifter passerar idebenon blod-hjärnbarriären och distribueras i hjärnvävnaden vid signifikanta koncentrationer. Efter oral administrering kan farmakologiskt relevanta koncentrationer av idebenon spåras i ögats kammervatten.

Metabolism

Metabolism sker genom oxidativ förkortning av sidokedjan och genom reduktion av kinonringen och konjugation till glukuronider och sulfater. Idebenon uppvisar en hög första-passagemetabolism som leder till konjugat av idebenon (glukuronider och sulfater (IDE-C)) och fas I-metaboliter QS10, QS6, och QS4 samt deras motsvarande fas II-metaboliter (glukuronider och sulfater (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). De huvudsakliga metaboliterna i plasma är IDE-C och QS4+QS4-C.

Eliminering

Till följd av den höga första-passageeffekten kunde idebenons plasmakoncentrationer i allmänhet bara mätas upp till 6 timmar efter oral administrering av 750 mg Raxone, som antingen gavs som en enstaka oral dos eller efter upprepad (14 dagar) dosering tre gånger om dagen. Eliminering sker främst genom metabolism, där den största delen av dosen utsöndras via njurarna i form av metaboliter. Efter en enstaka eller upprepad oral dos av 750 mg Raxone var QS4+QS4-C de främsta idebenon-deriverade metaboliterna i urinen, och utgör i genomsnitt mellan 49,3 % och 68,3 % av den totalt administrerade dosen. QS6+QS6 utgjorde 6,45 % till 9,46 %, medan QS10+QS10-C och IDE+IDE-C låg nära 1 % eller under.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Det finns inga data för dessa populationer.

Pediatrisk population

Medan erfarenheten från kliniska pediatrika prövningar med LHON är begränsad till patienter över 14 års ålder, avslöjade inte farmakokinetiska data från farmakokinetiska populationsstudier, som omfattade pediatrika patienter över 8 år med Friedreichs ataxi, några signifikanta skillnader i farmakokinetiken för idebenon.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon K25
Magnesiumstearat
Kollodial kiseldioxid

Hölje

Makrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Talk
Titandioxid
Para-orange FCF (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita polyetenflaskor av hög densitet med vita barnsäkra, manipulerings säkra vridlock av polypropen innehållande 180 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland
tfn +49 (0)7621 1690 200
fax +49 (0)7621 1690 201
e-post: office@santhera.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1020/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 12 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta är ett godkännande för försäljning i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att närmare undersöka nyttan med Raxone vid behandlingen av LHON-patienter ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten från en extern kontrollerad, öppen interventionsstudie av naturlig sjukdomshistoria för att bedöma Raxones effekt och säkerhet vid behandlingen av LHON-patienter, inräknat långvarig behandling.	Interimsrapporter ska lämnas in vid tiden för de årliga omprövningarna. Förfalldatum för slutrapporten: 31 augusti 2020
För att närmare undersöka nyttan med Raxone vid behandlingen av LHON-patienter ska innehavaren av godkännande för försäljning bevara och utöka undersökningen av historiska journalanteckningar avseende data om synskärpa från patienter med LHON för användning som extern kontroll till den öppna studien.	Interimsrapporter ska lämnas in vid tiden för de årliga omprövningarna. Förfalldatum för slutrapporten: 31 augusti 2020
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att närmare undersöka Raxones säkerhet vid behandlingen av LHON-patienter ska innehavaren av godkännande för försäljning generera data utifrån ett avtalat protokoll från en registerstudie av läkemedelsexponering hos patienter som ordinerats Raxone i klinisk praxis för behandling av LHON. Registerstudien ska även användas för att generera data om långsiktig ändamålsenlighet.	Rapporter ska lämnas in vid tiden för den årliga omprövningen
Innehavaren av godkännande för försäljning ska följa upp patienterna i det befintliga programmet för utökad tillgång (EAP, Expanded Access Programme) och lämna in de slutgiltiga resultaten.	Interimsrapporter ska lämnas in vid tiden för de årliga omprövningarna. Förfalldatum för slutrapporten: 31 augusti 2019

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONGER/ETIKETT PÅ HDPE-FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Raxone 150 mg filmdragerade tabletter
idebenon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idebenon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1020/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningsats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Raxone 150 mg

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Raxone 150 mg filmdragerade tabletter idebenon

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Raxone är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Raxone
3. Hur du tar Raxone
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Raxone ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Raxone är och vad det används för

Raxone innehåller ett ämne som kallas idebenon.

Idebenon används för att behandla nedsatt syn hos vuxna och ungdomar med en ögonsjukdom som kallas Lebers hereditära optikusneuropati (LHON).

- Detta ögonproblem är ärftligt – vilket innebär att flera personer inom samma familj eller släkt kan ha samma problem.
- Det orsakas av ett problem med dina gener (en s.k. ”genetisk mutation”) som påverkar förmågan hos cellerna i ögat att framställa den energi de behöver för att fungera normalt, vilket gör dem inaktiva.
- LHON kan leda till förlorad synförmåga till följd av inaktiviteten hos cellerna som svarar för synen.

Behandling med Raxone kan återställa cellernas förmåga att framställa energi och på så vis få inaktiva ögonceller att fungera igen. Detta kan leda till en viss förbättring av förlorad synförmåga.

2. Vad du behöver veta innan du tar Raxone

Ta inte Raxone

- om du är allergisk mot idebenon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Raxone om

- du har några blod-, lever- eller njurproblem.

Förändring av urinens färg

Raxone kan göra att urinens färg blir rödbrun. Denna färgförändring är ofarlig – den innebär inte att din behandling måste ändras. Färgförändringen kan dock betyda att du har problem med dina njurar eller din urinblåsa.

- Tala om för läkaren om din urin ändrar färg.
- Han eller hon kan behöva ta ett urinprov för att säkerställa att färgförändringen inte döljer andra problem.

Provtagningar

Din läkare kommer att kontrollera din syn innan du börjar ta detta läkemedel och därefter vid regelbundna besök medan du tar det.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn. Det är nämligen inte känt om Raxone är säkert eller verkar hos patienter under 12 år.

Andra läkemedel och Raxone

Vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av Raxone. Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt något av följande:

- läkemedel för behandling av sömnlöshet (midazolam, triazolam)
- läkemedel för att sänka kolesterolhalterna eller för att förebygga hjärt-kärlsjukdom (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- antihistaminer för behandling av allergier (astemizol, mizolastin, terfenadin)
- läkemedel för behandling av högt blodtryck och bröstsmärta (bepridil, nisoldipin, ranolazin)
- läkemedel för behandling av halsbränna (cisaprid)
- läkemedel för behandling av förmaksflimmer (dofetilid)
- läkemedel för hantering av opioidberoende (levacetylmotadol)
- läkemedel för behandling av muskel- och röst-tics förknippade med Tourettes syndrom (pimozid)
- läkemedel för behandling av hjärtrytmrubbningar (kinidin)
- antipsykosläkemedel (sertindol)
- läkemedel för behandling av migrän (dihydroergotamin, ergotamin, eletriptan)
- läkemedel för kontroll av kraftig blödning efter förlossning (ergometrin, metylergometrin).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

- Din läkare kommer bara att förskriva Raxone till dig om nyttan med behandlingen är större än riskerna för det ofödda barnet.
- Raxone kan passera över i bröstmjölken. Om du ammar kommer läkaren att diskutera med dig om du bör sluta amma eller sluta ta läkemedlet. Denna diskussion kommer att beakta amningens fördel för barnet och läkemedlets fördel för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Raxone förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Raxone innehåller laktos och para-orange (E110)

- Raxone innehåller laktos (en sockerart). Om du har fått veta av läkare att du är laktosintolerant eller inte tål eller inte kan bryta ner vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.
- Raxone innehåller ett färgämne som kallas ”para-orange” (även kallat E110). Det kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Raxone

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade dosen är två tabletter tre gånger dagligen – sammanlagt sex tabletter per dag.

Att ta detta läkemedel

- Ta tabletterna tillsammans med mat. På så vis tas mer läkemedel upp i magen och hamnar i ditt blod.
- Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vätska.
- Du ska inte dela eller tugga tabletterna.
- Ta tabletterna vid samma tid varje dag. Till exempel på morgonen till frukosten, vid lunchtid mitt på dagen och med maten på kvällen.

Om du har tagit för stor mängd av Raxone

Om du har tagit för stor mängd av Raxone ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du har glömt att ta Raxone

Om du har glömt en dos, ta inte den missade dosen. Ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Raxone

Kontakta läkare innan du slutar att ta läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- nasofaryngit (förkylning)
- hosta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- diarré (lätt till måttlig som oftast inte kräver att behandlingen avbryts)
- ryggsmärta.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- bronkit
- ändringar i blodprovresultat: låga halter av vita blodkroppar, eller låga halter av röda blodkroppar, eller låga halter av blodplättar
- förhöjd kolesterolhalt eller fetthalt i blodet – visas i blodprov
- anfall, känna sig förvirrad, se eller höra saker som inte är verkliga (hallucinationer), känna sig upphetsad, rörelser som inte kan kontrolleras, en tendens att drömma sig bort, yrsel, huvudvärk, rastlöshet, brist på energi
- illamående, kräkningar, aptitlöshet, magont
- höga halter av vissa leverenzymmer i kroppen vilket innebär att du har leverproblem – visas i blodprov, höga halter av ”bilirubin” – detta kan göra att din hud och dina ögonvitor ser gula ut, hepatit
- hudutslag, klåda
- smärta i armar eller ben
- höga halter kväve i blodet – visas i blodprov, förändring av urinens färg
- allmän sjukdomskänsla.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Raxone ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans kartongen och flaskan efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är idebenon. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idebenon.
- Övriga innehållsämnen:
Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon K25, magnesiumstearat och kolloidial kiseldioxid.
Tablettens filmdragering: makrogol, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid, para-orange (E110).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Raxone filmdragerade tabletter är orange, runda tabletter, 10 mm i diameter och märkta med logon Santhera på ena sidan och ”150” på andra sidan.
- Raxone tillhandahålls i vita plastflaskor. Varje flaska innehåller 180 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland
tfn +49 (0)7621 1690 200
fax +49 (0)7621 1690 201
e-post: office@santhera.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information om detta läkemedel som kan ha kommit fram och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelmyndighetens slutsatser om

- **godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.