

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raxone 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idebenon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmovertrukken tablet indeholder 46 mg lactose (som monohydrat) og 0,23 mg sunset yellow (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Orange, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, diameter 10 mm, med Santheras logo præget på den ene side og "150" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Raxone er indiceret til behandling af synsnedsættelse hos unge og voksne patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i LHON.

Dosering

Den anbefalede dosis er 900 mg idebenon dagligt (300 mg 3 gange dagligt).

Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske undersøgelser om kontinuerlig behandling med idebenon i længere tid end 6 måneder.

Særlige populationer

Ældre

Der behøves ingen specifik dosisjustering hos ældre ved behandling af LHON.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ingen undersøgelser hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Ved nedsat lever- eller nyrefunktion tilrådes forsigtighed (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Raxones sikkerhed og virkning ved LHON hos patienter under 12 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger for doseringen.

Administration

Raxone filmovertrukne tabletter skal synkes hele med vand. Tabletterne må ikke knuses eller tygges. Raxone skal administreres sammen med et måltid, da fødeindtagelse øger biotilgængeligheden af idebenon.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overvågning

Patienterne bør overvåges regelmæssigt i henhold til lokal klinisk praksis.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der foreligger ingen data hos disse patientgrupper. Forsigtighed bør derfor udvises ved ordination af Raxone til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Kromaturi

Metabolitterne af idebenon er farvede og kan medføre kromaturi i form af rødbrun misfarvning af urinen. Denne virkning er harmløs, er ikke forbundet med hæmaturi og kræver ingen dosistilpasning eller seponering. Der bør udvises forsigtighed med henblik på, at kromaturi ikke maskerer farveændringer af anden årsag (f.eks. nyre- eller blodsygdom).

Lactose

Raxone indeholder lactose. Raxone bør ikke anvendes af patienter med de sjældne arvelige sygdomme galaktoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glukose-/galaktosemalabsorption.

Sunset yellow

Raxone indeholder sunset yellow (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra *in vitro*-undersøgelser har vist, at idebenon og dets metabolit QS10 ikke systemisk hæmmer cytokrom P450-isoformerne CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 ved klinisk relevante koncentrationer af idebenon eller QS10. Der er derudover ikke iagttaget induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vivo er idebenon en mild hæmmer af CYP3A4. Data fra et lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudie med 32 raske frivillige indikerer, at metabolismen af midazolam, et CYP3A4-substrat, ikke blev modificeret på den første dag med oral administration af 300 mg idebenon 3 gange dagligt, når begge lægemidler blev administreret samtidigt. Efter gentagen administration forøgedes C_{max} og AUC (arealet under kurven) for midazolam med henholdsvis 28 % og 34 %, når midazolam blev administreret samtidig med 300 mg idebenon 3 gange dagligt. Derfor skal CYP3A4-substrater, som vides at have et snævert terapeutisk indeks, som f.eks. alfentanil, astemizol, terfenadin, cisaprid,

cyclosporin, fentanyl, pimoqid, quinidin, sirolimus, tacrolimus eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin), administreres med forsigtighed hos patienter, der får idebenon.

Idebenon kan hæmme P-glykoprotein (p-gp) med deraf følgende mulig øget eksponering for f.eks. dabigatranetexilat, digoxin eller aliskiren. Idebenon er ikke substrat for p-gp in vitro.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden af anvendelsen af Raxone under graviditet er ikke fastlagt. Dyreforsøg viser hverken direkte eller indirekte skadevirkninger vedrørende reproduktionstoksicitet. Til kvinder, der er gravide eller har sandsynlighed for at blive gravide, bør idebenon kun administreres, hvis den terapeutiske fordel skønnes at opveje en potentiel risiko.

Amning

Forsøg med rotter har vist, at idebenon udskilles i moderdyrets mælk. Det må derfor enten besluttes, at amning skal ophøre eller Raxone seponeres, idet fordelene ved amning for barnet og den terapeutiske fordel for moderen tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af eksponering for idebenon på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Raxone påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De oftest beskrevne bivirkninger med idebenon er let til moderat diarré (kræver sædvanligvis ikke seponering), nasofaryngitis, hoste og rygsmerter.

Tabel over bivirkninger

Følgende tabel omfatter bivirkninger, der fremgår af de kliniske undersøgelser hos patienter med LHON eller er indberettet efter markedsføring ved andre indikationer. Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger).

Systemorganklasse	Foretrukken betegnelse	Hypighed
Infektiøse og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis	Meget almindelig
	Bronchitis	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, anæmi, leukocytopeni, trombocytopeni, neutropeni	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Forhøjet kolesterolindhold i blodet, forhøjet triglyceridindhold i blodet	Ikke kendt
Nervesystemet	Krampeanfald, delirium, hallucinationer, uro, dyskinesi, hyperkinesi, poriomani, svimmelhed, hovedpine, rastløshed, stupor	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Kvalme, opkastning, anoreksi, dyspepsi	Ikke kendt

Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet bilirubin i blodet, hepatitis	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Udslæt, pruritus	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygmerter	Almindelig
	Ekstremitetssmerter	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	Azotæmi, kromaturi	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Utilpashed	Ikke kendt

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i RHODOS-undersøgelsen. I de kliniske undersøgelser er anvendt doser på op til 2.250 mg dagligt med en sikkerhedsprofil svarende til den, der angives i punkt 4.8.

Der er ingen specifik modgift mod idebenon. Ved behov gives støttende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, Psykostimulantia og nootropika;
ATC-kode: N06BX13

Idebenon er et kortkædet benzoquinon med antioxidativ virkning og antages at kunne overføre elektroner direkte til kompleks III i den mitokondrielle elektrontransportkæde og derved omgå kompleks I, idet det genetablerer produktionen af cellulær energi (ATP) ved eksperimentelt fremkaldt mangel på kompleks I. Ved LHON kan idebenon tilsvarende overføre elektroner direkte til kompleks III i elektrontransportkæden og derved omgå kompleks I, som berøres af alle de tre primære mtDNA-mutationer, der er årsag til LHON, og genetablere ATP-produktionen i cellerne.

I henhold til denne biokemiske virkningsmekanisme kan idebenon tænkes at reaktivere levedygtige, men inaktive retinale ganglieceller (RGC) hos patienter med LHON. Afhængigt af den forløbne tid siden symptomernes indsættelse og andelen af allerede berørte RGC kan idebenon bevirke genvinding af synet hos patienter med synstab.

Den kliniske sikkerhed og virkningen af idebenon ved LHON er blevet vurderet i én dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse (RHODOS).

I RHODOS indgik i alt 85 patienter med LHON i alderen 14-66 år med en vilkårlig af de tre primære mtDNA-mutationer (G11778A, G3460A eller T14484C) og en sygdomsvarighed på højst 5 år. Patienterne fik enten Raxone, 900 mg dagligt, eller placebo i en periode på 24 uger (6 måneder). Raxone blev givet som 3 daglige doser på hver 300 mg sammen med måltiderne.

Det primære endepunkt "bedste genvinding af synsstyrke" blev defineret som resultatet for det øje, hvor forbedringen i synsstyrke fra baseline til uge 24 var bedst, bestemt med ETDRS-tavle. Det vigtigste sekundære endepunkt "ændring i bedste synsstyrke" blev målt som forskellen mellem bedste synsstyrke i enten venstre eller højre øje ved 24 uger og baseline (tabel 1) .

Tabel 1: RHODOS: Bedste genvinding af synsstyrke og ændring i bedste synsstyrke fra baseline til uge 24

Endepunkt (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (n= 29)
Primære endepunkt: Bedste genvinding af synsstyrke (gennemsnit ± standardfejl, 95 % CI)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 bogstaver [-0,184; 0,055] p=0,291	
Vigtigste sekundære endepunkt: Ændring i bedste synsstyrke (gennemsnit ± standardfejl, 95 % CI)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 bogstaver [-0,255; 0,014] p=0,078	

Analyseret med blandet model for gentagne målinger

Hos én patient i placebogruppen var synet i spontan bedring ved baseline. Eksklusion af denne patient gav samme resultater som i ITT-populationen; forskellen mellem idebenon- og placeboarmen var som forventet lidt større.

En præspecificeret analyse i RHODOS fastlagde den andel af patienterne, hos hvem det ene øje havde en baseline-synsstyrke på $\leq 0,5$ logMAR, der aftog til $\geq 1,0$ logMAR. I denne lille undergruppe af patienter (n=8) var der hos 0 ud af 6 patienter i gruppen på idebenon forringelse til $\geq 1,0$ logMAR, mens 2 ud af 2 patienter i placebogruppen udviste en sådan forringelse.

At Raxones virkning kan tænkes at blive fastholdt, blev påvist i en opfølgende observationsundersøgelse til RHODOS, hvor der blev aflagt et enkelt besøg med synsstyrkebestemmelse hos 58 patienter gennemsnitligt 131 uger efter behandlingsophør.

I RHODOS udførtes en post hoc-responderanalyse til bestemmelse af den andel af patienterne, der fik klinisk relevant genvinding af synsstyrken fra baseline i mindst ét øje, defineret som enten: (i) en synsstyrkeforbedring fra ikke at kunne læse ét bogstav til at kunne læse mindst fem bogstaver på ETDRS-tavlen, eller (ii) en synsstyrkeforbedring på mindst 10 bogstaver på ETDRS-tavlen. Resultaterne er vist i tabel 2, der desuden omfatter støttende data fra 62 patienter med LHON, der fik Raxone i et program for udvidet adgang (EAP), og fra 94 ubehandlede patienter i en journalundersøgelse (CRS).

Tabel 2: Andel af patienter med klinisk relevant forbedring af synsstyrken efter 6 måneder i forhold til baseline

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Respondere (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
Program for udvidet adgang (EAP) og journalundersøgelse (CRS)	EAP-Raxone (N=62)	CRS-ubehandlede (N=94)
Respondere (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

EAP steg andelen af responderende patienter med behandlingsvarigheden fra 19 ud af 62 patienter (30,6 %) ved 6 måneder til 17 ud af 47 patienter (36,2 %) ved 12 måneder.

Pædiatrisk population

I kliniske undersøgelser ved Friedreichs ataksi fik 32 patienter i alderen 8-11 år og 91 patienter i alderen 12-17 år idebenon i en dosis ≥ 900 mg dagligt i op til 42 måneder.

I RHODOS og programmet til udvidet adgang (EAP) ved LHON fik i alt 3 patienter i alderen 9-11 år og 27 patienter i alderen 12-17 år idebenon i en dosis på 900 mg dagligt i op til 33 måneder.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og dette produktresumé vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ved fødeindtagelse øges biotilgængeligheden af idebenon med en faktor 5-7, hvorfor Raxone altid skal gives sammen med et måltid. Tabletterne må ikke knuses eller tygges.

Efter oral administration af Raxone absorberes idebenon hurtigt. Ved gentagen dosering nås maksimal plasmakonzentration af idebenon i gennemsnit inden for en time (medianværdi 0,67 timer med variationsbredden: 0,33-2,00 timer). I fase I-undersøgelser af farmakokinetik iagttoges proportionalt stigende plasmakonzentrationer af idebenon ved doser fra 150 mg til 1.050 mg. Hverken idebenon eller dets metabolitter udviste tidsafhængig farmakokinetik.

Fordeling

Forsøgsdata har vist, at idebenon krydser blod-hjernebarrieren og fordeles med betydelig koncentration i hjernevævet. Efter oral administration kan der påvises farmakologisk relevante koncentrationer af idebenon i øjets kammervæske.

Biotransformation

Metabolismen sker ved oxidativ afkortning af sidekæden, reduktion af quinonringen og konjugering til glukuronider og sulfater. Idebenon undergår høj first pass-metabolisme, der resulterer i konjugater af idebenon (glukuronider og sulfater (IDE-C)) og i fase I-metabolitterne QS10, QS6 og QS4 samt de tilsvarende fase II-metabolitter (glukuronider og sulfater (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Hovedmetabolitterne i plasma er IDE-C og QS4+QS4-C.

Elimination

På grund af den store first pass-effekt var plasmakonzentrationerne af idebenon sædvanligvis kun målelige op til seks timer efter oral administration af 750 mg Raxone, enten som en enkelt oral dosis eller gentagen dosering tre gange dagligt i 14 dage. Den vigtigste eliminationsvej er metabolisme, idet størstedelen af dosis udskilles via nyrerne som metabolitter. Efter en enkelt eller gentagne orale doser af 750 mg Raxone var QS4+QS4-C de dominerende idebenon-deriverede metabolitter i urinen og udgjorde gennemsnitligt mellem 49,3 % og 68,3 % af den samlede administrerede dosis. QS6+QS6 repræsenterede 6,45 % til 9,46 %, mens QS10+QS10-C og IDE+IDE-C var nær 1 % eller derunder.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der foreligger ingen data hos disse patientgrupper.

Pædiatrisk population

De kliniske undersøgelser hos pædiatriske patienter med LHON er begrænset til patienter over 14 år. Data fra populationsfarmakokinetiske undersøgelser hos pædiatriske patienter med Friedreichs ataksi i alderen over 8 år viste imidlertid ingen væsentlige forskelle i farmakokinetikken af idebenon

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrik
Povidon K25
Magnesiumstearat
Silica, kolloid

Tabletovertræk

Macrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talcum
Titaniumdioxid
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid flaske af HD-polyethylen med hvidt børnesikret, forsejlet skruelåg af polypropylen, indeholdende 180 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland
Tlf.: +49 (0)7621 1690 200
Fax: +49 (0)7621 1690 201
E-mail: office@santhera.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1020/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljeret information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT TRÆFFE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for indsendelse af periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EC, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 12 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT TRÆFFE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Dato
Til nærmere undersøgelse af fordelene ved Raxone til behandling af LHON skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og forelægge resultaterne af en åben interventionsundersøgelse, hvor der anvendes en ekstern kontrolgruppe vedrørende spontanforløb, og hvor virkningen og sikkerheden af Raxone til behandling af LHON vurderes, herunder langtidsbehandling.	Der forelægges interimrapporter på tidspunktet for de årlige revurderinger. Dato for slutrapport: 31. august 2020
Til nærmere undersøgelse af fordelene ved Raxone til behandling af LHON skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fortsætte og forlænge den historiske journalundersøgelse af synsstyrkedata hos patienter med LHON, der skal anvendes som ekstern kontrolgruppe i den åbne undersøgelse.	Der forelægges interimrapporter på tidspunktet for de årlige revurderinger. Dato for slutrapport: 31. august 2020
Ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS): Til nærmere undersøgelse af sikkerheden af Raxone til behandling af LHON skal indehaveren af markedsføringstilladelsen efter en godkendt protokol fremskaffe data fra et register over lægemiddeleksponering af patienter, der har fået ordineret Raxone til behandling af LHON i klinisk praksis. Registeret skal desuden anvendes til at tilvejebringe data om den langsigtede effektivitet.	Der forelægges rapporter på tidspunktet for de årlige revurderinger.
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal følge op på patienterne i det eksisterende program for udvidet adgang og forelægge de endelige resultater.	Der forelægges interimrapporter på tidspunktet for de årlige revurderinger. Dato for slutrapport: 31. august 2019

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON/ETIKET PÅ HDPE-FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raxone 150 mg filmovertrukne tabletter
idebenon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idebenon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sunset yellow (E110). Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1020/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Raxone 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Raxone, filmovertrukne tabletter, 150 mg idebenon

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Raxone
3. Sådan skal du tage Raxone
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Raxone indeholder det aktive stof idebenon.

Idebenon anvendes til behandling af synsnedsettelse hos voksne og unge med øjensygdommen Lebers arvede opticus-neuropati (LHON).

- Denne øjensygdom er arvelig.
- Den skyldes et problem med generne (en genmutation), der nedsætter øjencellernes evne til at producere den energi, de behøver for at virke normalt. Dette gør dem inaktive.
- LHON kan medføre synstab på grund af inaktiviteten af de celler, der er ansvarlige for synet.

Behandling med Raxone kan genoprette cellernes evne til at producere energi, så de inaktive øjenceller kan komme til at fungere igen. Dette kan i nogen grad genoprette den tabte synsstyrke.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Raxone

Tag ikke Raxone:

- hvis du er allergisk over for idebenon eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Raxone:

- hvis du har blod-, lever- eller nyreproblemer.

Ændring af urinens farve

Raxone kan bevirke, at din urin bliver rødbrun. Denne farveændring er harmløs – den betyder ikke, at din behandling behøver ændres. Farveændringerne kan dog skyldes problemer med nyrerne eller

blæren.

- Tal med lægen, hvis din urin ændrer farve.
- Lægen vil muligvis tage en urinprøve for at sikre, at den ændrede farve ikke skyldes andre problemer.

Prøver

Lægen vil kontrollere dit syn, før du begynder at tage dette lægemiddel, og efterfølgende ved de regelmæssige besøg, mens du får lægemidlet.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke anvendes hos børn. Dette skyldes, at det ikke vides, om Raxone er sikkert eller virker hos patienter under 12 år.

Brug af anden medicin sammen med Raxone

Nogle lægemidler kan vekselvirke med Raxone. Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det, særligt hvis det drejer sig om nogen af følgende:

- antihistaminer til behandling af allergi (astemizol, terfenadin)
- lægemidler til behandling af halsbrand (cisaprid)
- lægemidler til behandling af muskulære og vokale tics ved Tourettes syndrom (pimozid)
- lægemidler til behandling af hjerterytmeforstyrrelser (kinidin)
- lægemidler til behandling af migræne (dihydroergotamin, ergotamin)
- lægemidler, som får dig til at sove, kaldet "anæstetiske" lægemidler (alfentanil)
- lægemidler til behandling af betændelse i forbindelse med reumatoid arthritis og psoriasis (cyclosporin)
- lægemidler som forebygger afstødningen af et transplanteret organ (sirolimus, tacrolimus)
- lægemidler til behandling af stærke smerter, kaldet "opioider" (fentanyl)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

- Lægen vil kun ordinere Raxone til dig, hvis fordelene ved behandlingen opvejer risiciene for det ufødte barn.
- Raxone kan gå over i modermælken. Hvis du ammer, vil lægen drøfte med dig, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage lægemidlet. Dette vil ske under hensyn til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved lægemidlet for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Raxone forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Raxone indeholder lactose og sunset yellow (E110).

- Raxone indeholder sukkerarten lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du har lactoseintolerans, eller hvis du ikke kan tåle eller fordøje visse sukkerarter, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.
- Raxone indeholder farvestoffet sunset yellow (E110). Det kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Raxone

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvor meget skal du tage?

Den anbefalede dosis er 2 tabletter tre gange dagligt – i alt 6 tabletter dagligt.

Brug af lægemidlet

- Tag tabletterne sammen med et måltid – det medvirker til, at en større del af lægemidlet optages

- i blodet fra maven.
- Synk tabletterne hele med et glas vand.
- Du må ikke knuse eller tygge tabletterne.
- Tag tabletterne på samme klokkeslæt hver dag, f.eks. sammen med morgenmaden, frokosten og aftensmaden.

Hvis du har taget for meget Raxone

Hvis du har taget mere Raxone end du skal, skal du straks tale med lægen.

Hvis du har glemt at tage Raxone

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag næste dosis til sædvanlig tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Raxone

Kontakt lægen, før du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede)

- forkølelse (nasofaryngitis)
- hoste

Almindelig (kan forekomme hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- diarré (let eller moderat, der sædvanligvis ikke kræver, at behandlingen standses)
- rygsmærter

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra de foreliggende oplysninger)

- bronkitis
- ændrede resultater af blodprøver: lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer eller lavt antal blodplader
- forhøjet kolesterol eller fedtstof i blodet – påvises gennem prøver
- krampeanfald, forvirring, opfattelse af at se eller høre ting, der ikke er virkelige (hallucinationer), opstemthed, manglende evne til at kontrollere bevægelserne, tendens til at strejfe omkring, svimmelhed, hovedpine, rastløshed, mangel på energi
- kvalme, opkastning, nedsat appetit, mavepine
- for højt indhold af visse leverenzymmer, hvilket betyder, at du har leverproblemer (påvises ved prøver), højt indhold af bilirubin (dette kan gøre huden og det hvide af øjnene gullige), leverbetændelse
- udslæt, kløe
- smerter i arme og ben
- højt kvælstofindhold i blodet (påvises ved prøver), ændret farve af urinen
- generel utilpashed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Derved skåner du miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Raxone indeholder:

- Aktivt stof: idebenon. Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idebenon.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium, povidon K25, magnesiumstearat, kolloid silica.
Tabletovertræk: macrogol, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid, sunset yellow (E110).

Udseende og pakningsstørrelser

- Raxone filmovertrukne tabletter er orange, runde tabletter, diameter 10 mm, med Santheras logo præget på den ene side og "150" på den anden side.
- Raxone leveres i hvide plastflasker. Hver flaske indeholder 180 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.