

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Raxone 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idebenonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,23 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oranssi pyöreä kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 10 mm ja jossa on Santheran logo toisella puolella ja merkintä ”150” toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raxone on tarkoitettu Leberin perinnöllistä näköhermosurkastumaa (LHONia) sairastavien aikuisten ja nuorten näön heikkenemisen hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärin jolla on kokemusta LHONista tulee aloittaa hoito ja valvoa hoitoa.

Annostus

Suosittelava annos on 900 mg idebenonia päivässä (300 mg kolme kertaa päivässä).

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavana tietoja yli kuusi kuukautta jatkuneesta idebenonihoidosta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä LHON-potilaita hoidettaessa.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Raxonen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla LHON-potilaille ei ole vielä varmistettu. Saatavissa oleva tieto on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Antotapa

Kalvopäällysteinen Raxone-tabletti niellään kokonaisena veden kanssa. Tabletteja ei saa rikkoa eikä pureskella. Raxone on otettava ruoan kanssa, koska ruoka lisää idebenonin biologista hyötyosuutta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuranta

Potilaita on seurattava säännöllisesti paikallisen kliinisen käytännön mukaan.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta Raxonen määräämisessä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Kromaturia

Idebenonin metaboliitit ovat värillisiä, ja ne voivat aiheuttaa kromaturiaa, esimerkiksi virtsan värjäytymistä punaruskeaksi. Tämä vaikutus on harmiton; se ei liity hematuriaan eikä se edellytä annoksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä. On kuitenkin varmistettava, ettei kromaturia peitä muista syistä (esimerkiksi munuais- tai verisairaudet) johtuvaa virtsan värjäytymistä.

Laktoosi

Raxone sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa Raxonea.

Paraoranssi

Raxone sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että kliinisesti merkittäväillä idebenoni- tai QS10-pitoisuuksilla idebenoni ja sen metaboliitti QS10 eivät systeemisesti estä sytokromi P450:n isoformeja CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Myöskään CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n indusointia ei havaittu.

Idebenoni on heikko CYP3A4:n estäjä *in vivo*. 32 terveen vapaaehtoisen lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa havaittiin, että kun idebenonia annettiin ensimmäistä kertaa (300 mg kolmasti päivässä), ja samanaikaisesti midatsolaamin, CYP3A4:n substraatin kanssa, midatsolaamin metabolia ei muuttunut. Toistuvan annon jälkeen midatsolaamin C_{max} nousi 28 % ja AUC 34 % samanaikaisesti idebenonin (300 mg kolmasti päivässä) kanssa otettuna. Tämän vuoksi idebenonia saaville potilaille tulee antaa varoen sellaisia CYP3A4:n substraatteja, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen indeksi. Näitä ovat esim. alfentaniili, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, syklosporiini, fentanyyli, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi tai ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini).

Idebenoni saattaa estää P-glykoproteiinia (P-gp:tä), jolloin esimerkiksi dabigatraanieteksilätille, digoksiinille tai aliskireenille altistuminen voi lisääntyä. Näitä lääkkeitä on annettava varoen idebenonia saaville potilaille. Idebenoni ei ole P-gp:n substraatti *in vitro*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Idebenonin turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole vahvistettu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Idebenonia tulee käyttää raskaana oleville tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos hoidon hyötyjen katsotaan ylittävän mahdolliset riskit.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet idebenonin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Raxone-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja idebenonille altistumisen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Raxonella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Idebenonin yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat lievä tai keskivaikea ripuli (joka ei yleensä edellytä hoidon keskeyttämistä), nenän ja nielun tulehdus (nasofaryngiitti), yskä ja selkäkipu.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa on taulukko haittavaikutuksista, joita LHON-potilailla on havaittu kliinisisissä tutkimuksissa tai joista on ilmoitettu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen muista käyttöaiheista. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Ensisijainen termi	Yleisyys
Infektiot	Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen
	Bronkiitti	Tuntematon
Veri- ja imukudos	Agranulosytoosi, anemia, leukosytopenia, trombosytopenia, neutropenia	Tuntematon
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Kohonneet kolesteroliarvot, kohonneet triglyseridiarvot	Tuntematon
Hermosto	Kouristuskohtaus, delirium, hallusinaatiot, agitaatio, dyskinesia, hyperkinesia, poriomania, huimaus, päänsärky, levottomuus, stupor (horros)	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hyvin yleinen

Elinluokka	Ensisijainen termi	Yleisyys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, dyspepsia	Tuntematon
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiamiinotransferaasiarvo, kohonnut alkaalifosfataasiarvo, kohonnut laktaattidehydrogenaasiarvo, kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, kohonnut bilirubiiniarvo, hepatiitti	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
	Raajakipu	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Atsotemia, kromaturia	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus	Tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

RHODOS-tutkimuksessa ei saatu raportteja yliannostuksesta. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu annoksia, joiden suuruus on ollut 2 250 mg/päivä, ja turvallisuusprofiili on tällöin ollut kohdassa 4.8 esitetyn mukainen.

Idebenonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Tarvittaessa on annettava oireenmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, Muut keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet;
ATC-koodi: N06BX13

Vaikutusmekanismi

Idebenoni, lyhytkestoinen bentsokinoni, on antioksidantti, jonka oletetaan pystyvän siirtämään elektroneja suoraan mitokondrion elektroninsiirtoketjun kompleksiin III kiertämällä kompleksin I ja säilyttämällä solun energian (ATP:n) tuotannon kokeellisissa olosuhteissa, joissa tutkittiin kompleksin I puutosta. LHONissa idebenoni voi siirtää elektroneja samalla tavalla suoraan elektroninsiirtoketjun kompleksiin III ohittamalla kompleksin I, johon vaikuttavat kaikki kolme primaarista mtDNA-mutaatiota, jotka aiheuttavat LHONia, ja säilyttämällä solun ATP:n tuotannon.

Tämän biokemiallisen vaikutustavan perusteella idebenoni voi uudelleenaktivoida LHON-potilaiden elinkelpoiset mutta inaktiiviset verkkokalvon gangliosolut. Sen mukaan, milloin oireet ovat alkaneet ja miten paljon gangliosoluja on jo tuhoutunut, idebenoni voi edistää näön palautumista potilailla, joilla näkökyky on hävinnyt.

Kliininen teho ja turvallisuus

Idebenonin kliinistä turvallisuutta ja tehoa LHON-potilailla on arvioitu yhdessä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkevertailussa tutkimuksessa (RHODOS).

RHODOS-tutkimukseen osallistui yhteensä 85 LHON-potilasta. Potilailla, joiden ikä oli 14-66 vuotta, oli jokin kolmesta primaarista mtDNA-mutaatiosta (G11778A, G3460A tai T14484C) ja sairaus oli kestänyt enintään viisi vuotta. Potilaat saivat joko 900 mg Raxonea päivässä tai lumelääkettä yhteensä 24 viikon (kuuden kuukauden) ajan. Raxonea annettiin kolme annosta päivässä (à 300 mg) aterioiden yhteydessä.

Ensisijainen päätetapahtuma ”parhaiten parantunut näöntarkkuus” määriteltiin sen silmän tulokseksi, jonka näöntarkkuus oli parantunut ETDRS-taulujen perusteella eniten lähtötilanteesta viikolle 24. Toissijainen päätetapahtuma ”muutos parhaassa näöntarkkuudessa” mitattiin viikon 24 parhaan näöntarkkuuden (joko vasemman tai oikean silmän) ja lähtötilanteen näöntarkkuuden välisenä erotuksena (Taulukko 1).

Taulukko 1: RHODOS: Parhaiten parantunut näöntarkkuus ja muutos parhaassa näöntarkkuudessa lähtötilanteesta viikolle 24

Päätetapahtuma (ITT)	Raxone (N = 53)	Lumelääke (N = 29)
Ensisijainen päätetapahtuma: Parhaiten parantunut näöntarkkuus (keskiarvo ± SE; luottamusväli 95 %)	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 kirjainta (-0,184; 0,055) p=0,291	
Toissijainen päätetapahtuma: Muutos parhaassa näöntarkkuudessa (keskiarvo ± SE; luottamusväli 95 %)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 kirjainta (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analyysi toistokokeiden sekamallin mukaan (mixed model of repeated measures).

Lumelääkeryhmässä yhden potilaan näöntarkkuus palautui spontaanisti lähtötilanteessa. Kun tätä potilasta ei otettu huomioon, tulokset olivat samanlaiset kuin ITT-populaatiossa. Kuten oli odotettavissa, idebenoni- ja lumelääkeryhmien välinen ero oli hieman suurempi.

*logMAR – pienimmän silmän erotteleman kulman logaritmi

RHODOS-tutkimuksen ennaltamääritetyssä analyysissä määriteltiin niiden potilaiden osuus, joiden yhden silmän näöntarkkuus oli lähtötilanteessa $\leq 0,5$ logMAR ja joka huononi arvoon $\geq 1,0$ logMAR. Tässä pienessä alaryhmässä (n=8) idebenoniryhmän kuudesta potilaasta kenelläkään näöntarkkuus ei huonontunut arvoon $\geq 1,0$ logMAR, kun taas lumelääkeryhmässä niin kävi kummallakin kahdesta potilaasta.

RHODOS-tutkimuksen yhdestä tutkimuskäynnistä koostuvassa seurantatutkimuksessa arvioitiin 58 potilaan näöntarkkuuksia keskimäärin 131 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta. Tulokset osoittavat, että Raxonen vaikutus saattaa säilyä.

RHODOS-tutkimuksessa tehtiin *post hoc* hoitovasteanalyysi, jossa arvioitiin niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus oli parantunut kliinisesti oleellisesti lähtötilanteesta vähintään yhdessä silmässä. Hoitovaste määriteltiin seuraavasti: i) näöntarkkuuden muutos siitä, ettei potilas pystynyt lukemaan yhtä kirjainta ETDRS-taululta, siihen, että hän pystyi lukemaan vähintään viisi kirjainta, tai ii) näöntarkkuuden paraneminen vähintään 10:llä ETDRS-taulun kirjaimella. Taulukossa 2 näytetään tulokset sekä tukevat tiedot 62 LHON-potilaalta, jotka käyttivät Raxonea jatkuvan käytön ohjelmassa (Expanded Access Program, EAP), ja 94 potilaalta, jotka eivät saaneet hoitoa tapaustutkimuksessa (Case Record Study, CRS).

Taulukko 2: Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani kliinisesti oleellisesti kuuden kuukauden kuluessa lähtötilanteesta

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS lumelääke (N=29)
Hoitoon vastanneet (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP ja CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-hoitamattomat (N=94)
Hoitoon vastanneet (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

EAP:ssä hoitoon vastanneiden määrä kasvoi hoidon keston pidentyessä: kuuden kuukauden kohdalla määrä oli 19 potilasta 62:sta (30,6 prosenttia) ja 12 kuukauden kohdalla 17 potilasta 47:stä (36,2 prosenttia).

Pediatriset potilaat

Friedreichin ataksiaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 32 potilaalle, joiden ikä oli 8–11 vuotta, ja 91 potilaalle, joiden ikä oli 12–17 vuotta, annettiin idebenonia ≥ 900 mg päivässä enintään 42 kuukauden ajan.

RHODOS- ja EAP-tutkimuksissa yhteensä kolmelle LHON-potilaalle, joiden ikä oli 9–11 vuotta, ja 27 LHON-potilaalle, joiden ikä oli 12–17 vuotta, annettiin idebenonia ≥ 900 mg päivässä enintään 33 kuukauden ajan.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ruoka suurentaa idebenonin biologista hyötyosuutta 5-7-kertaiseksi, joten Raxone tulisi aina ottaa ruoan kanssa. Tabletteja ei saa rikkoa eikä pureskella.

Kun Raxone on otettu suun kautta, idebenoni imeytyy nopeasti. Toistuvan annon yhteydessä idebenonin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan keskimäärin tunnin kuluessa (mediaani 0,67 h, vaihteluväli: 0,33-2,00 h).

Jakautuminen

Kokeelliset tiedot ovat osoittaneet, että idebenoni läpäisee veri-aivoesteen ja jakautuu huomattavina pitoisuuksina aivokudokseen. Suun kautta otettuna idebenonista on havaittavissa farmakologisesti merkitseviä pitoisuuksia silmän kammionesteessä.

Biotransformaatio

Metabolia tapahtuu sivuketjun oksidatiivisen lyhentymisen, kinonirenkaan pelkistymisen sekä glukuronideiksi ja sulfaateiksi konjugoitumisen avulla. Idebenonilla on huomattava ensikierron metabolia, jossa muodostuu idebenonin konjugaatteja (glukuronideja ja sulfaatteja (IDE-C)) ja vaiheen I metaboliitteja QS10, QS6 ja QS4 sekä niiden vastaavia vaiheen II metaboliitteja (glukuronidit ja sulfaatit (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Pääasialliset plasmassa havaitut metaboliitit ovat IDE-C ja QS4+QS4-C.

Eliminaatio

Huomattavan ensikierron metabolian vuoksi idebenoni oli mitattavissa plasmassa vain enintään kuusi tuntia sen jälkeen, kun 750 mg:n annos Raxonea oli otettu suun kautta joko kerta-annoksena tai toistetusti (14 päivää) kolmesti päivässä -annostuksella. Eliminaation pääreitti on metabolia, ja suurin osa annoksesta erittyy munuaisten kautta metaboliitteina. Kun 750 mg:n Raxone-annos oli annettu joko kerta-annoksena tai toistuvana annoksena suun kautta, QS4+QS4-C olivat yleisimmät idebenonista peräisin olevat metaboliitit virtsassa, ja niiden osuus oli keskimäärin 49,3–68,3 prosenttia kokonaisannoksesta. QS6+QS6-metaboliittien osuus oli 6,45–9,46 prosenttia, kun taas QS10+QS10-C- ja IDE+IDE-C-metaboliittien osuus oli noin yksi prosentti tai vähemmän.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vaiheen I farmakokineettisissä tutkimuksissa idebenonin pitoisuuksien havaittiin lisääntyvän lineaarisesti suhteessa annokseen 150–1 050 mg:n annoksilla. Idebenonin tai sen metaboliittien farmakokinetiikka ei vaikuttanut olevan aikariippuvainen.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tietoja valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole.

Pediatriiset potilaat

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus pediatriisista LHON-potilaista rajoittuu vähintään 14-vuotiaisiin potilaisiin. Populaatiofarmakokineettisistä tutkimuksista, joissa oli mukana vähintään 8-vuotiaita Friedreichin ataksiaa sairastavia potilaita, saadut tiedot viittaavat siihen, että idebenonin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (K25)
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste

Makrogoli (3350)
Poly(vinyylialkoholi)
Talkki
Titaanidioksidi
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Valkoiset HDPE-purkit, joissa on valkoiset lapsiturvalliset sinetöidyt polypropeenikierrekorkit; yksi purkki sisältää 180 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Saksa
Puh. +49 (0)7621 1690 200
Faksi: +49 (0)7621 1690 201
Sähköpostiosoite: office@santhera.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1020/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 8. syyskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Jotta Raxonen hyötyjen tutkimista LHON-potilaiden hoidossa voidaan jatkaa, myyntiluvan haltijan on toteutettava ja toimitettava ulkoinen avoin interventiotutkimus, jossa on hoitoa saamaton verrokkiryhmä Raxonen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi LHON-potilaiden hoidossa, pitkäaikainen hoito mukaan luettuna.</p>	<p>Väliraportit toimitetaan vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä. Lopullisen tutkimusraportin määräaika: 31. elokuuta 2021</p>
<p>Ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta Raxonen turvallisuuden tutkimista LHON-potilaiden hoidossa voidaan jatkaa, myyntiluvan haltijan on tuotettava tietoa, joka perustuu hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan ja jossa hyödynnetään lääkkeelle altistuneiden potilaiden rekisteriä (ne LHON-potilaat, joille on määrätty Raxonea kliinisessä käytännössä). Rekisteriä on käytettävä myös tietojen hankkimiseksi pitkäaikaisesta tehosta.</p>	<p>Raportit toimitetaan vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUKSET/HDPE-PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Raxone 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
idebenoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idebenonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1020/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Raxone 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}>

<Ei oleellinen sisäpakkauksessa.>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Raxone 150 mg, kalvopäällysteiset tabletit idebenoni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Raxone on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Raxonea
3. Miten Raxonea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Raxonen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Raxone on ja mihin sitä käytetään

Raxone sisältää idebenoni-nimistä ainetta.

Idebenonia käytetään näönheikentymisen hoitoon aikuisilla ja nuorilla, jotka sairastavat Leberin perinnöllinen näköhermosurkastuma -nimistä silmäsairautta (LHON-sairautta).

- Tämä silmäsairaus on perinnöllinen.
- Sen aiheuttaa geeneissä oleva ongelma (geenimutaatio), joka vaikuttaa silmän solujen kykyyn tuottaa tarvitsemaansa energiaa normaalisti. Tällöin ne inaktivoituvat, eli eivät toimi.
- LHON voi johtaa näönmenetykseen, kun näkemisestä vastaavat solut muuttuvat inaktiivisiksi.

Raxone-hoito voi auttaa palauttamaan solujen kyvyn tuottaa energiaa, jolloin silmän inaktiiviset solut voivat alkaa taas toimia. Tämä voi jonkin verran parantaa menetettyä näkökykyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Raxonea

Älä käytä Raxonea

- jos olet allerginen idebenonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin alat käyttää Raxonea, jos

- sinulla on vereen, maksaan tai munuaisiin liittyviä ongelmia.

Virtsan värin muuttuminen

Raxone voi muuttaa virtsan värin punaruskeaksi. Tästä värinmuutoksesta ei ole haittaa – se ei tarkoita, että hoitoasi pitäisi muuttaa. Värin muutos voi kuitenkin tarkoittaa, että sinulla on munuaisiin tai

virtsarakkoon liittyviä ongelmia.

- Kerro lääkärille, jos virtsan väri muuttuu.
- Lääkäri voi määrätä sinut virtsakokeeseen varmistaakseen, ettei virtsan värinmuutos ole merkki muista ongelmista.

Testit

Lääkäri tarkistaa näkösi, ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä, ja sen jälkeen säännöllisin välein lääkkeen käyttämisen aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille, koska ei tiedetä, onko Raxone turvallinen tai tehoaako se alle 12-vuotiailla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Raxone

Joillakin lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutuksia Raxonen kanssa. Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, etenkin joitakin seuraavista:

- allergioiden hoitoon käytettävät antihistamiinit (astemitsoli, terfenadiini)
- närästyksen hoitoon käytettävät lääkkeet (sisapridi)
- Touretten oireyhtymään liittyvien lihasten nykimis- ja puhehäiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet (pimotsidi)
- rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet (kinidiini)
- migreenilääkkeet (dihydroergotamiini, ergotamiini)
- nukutuslääkkeet (alfentaniili)
- tulehduksen hoitoon reumassa ja psoriaasiksessa käytettävät lääkkeet (siklosporiini)
- hylkimisreaktion ehkäisyyn elimensiirrossa käytettävät lääkkeet (sirolimuusi, takrolimuusi)
- vahvat kipulääkkeet, joita kutsutaan opioideiksi (fentanyyli)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Lääkäri määrää sinulle Raxonea vain, jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin syntymättömään lapseen kohdistuvat riskit.
- Raxone voi erittyä äidinmaitoon. Jos imetät, lääkäri keskustele kanssasi siitä, onko aiheellista keskeyttää imettäminen vai lääkkeen käyttö. Tällöin otetaan huomioon lapselle imettämisestä koituvat hyödyt ja lääkkeestä sinulle koituva hyöty.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Raxone ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Raxone sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110).

- Raxone sisältää laktoosia (eräs sokerityyppi). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Raxone sisältää paraoranssi-nimistä väriainetta (tunnetaan myös nimellä E110). Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Raxonea otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon tätä lääkettä otetaan

Suosittelun annos on kaksi tablettia kolmesti päivässä (yhteensä 6 tablettia päivässä).

Lääkkeen ottaminen

- Ota tabletit ruoan kanssa – sen ansiosta mahastasi kulkeutuu enemmän lääkeainetta verenkiertoon.

- Niele tabletit kokonaisina nesteen kera.
- Älä murskaa tai pureskele tabletteja.
- Ota tabletit aina samaan aikaan joka päivä. Esimerkiksi aamulla aamiaisella, keskipäivällä lounaalla ja illalla päivällisellä.

Jos otat enemmän Raxonea kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Raxonea kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos unohtat ottaa Raxonea

Jos unohtat ottaa Raxonen, jätä unohtunut annos väliin. Ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Raxonen käytön

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin lopetat tämän lääkkeen käyttämisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tätä lääkettä käytettäessä voi esiintyä seuraavia sivuvaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- nasofaryngiitti (vilustuminen)
- yskä

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):

- ripuli (lievä tai keskivaikea joka ei yleensä edellytä hoidon keskeyttämistä)
- selkäkipu

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- keuhkoputkitulehdus
- muutokset verikokeiden tuloksissa: pieni valkosolupitoisuus, pieni punasolupitoisuus tai pieni verihiutalepitoisuus
- veren kolesteroli- tai rasvapitoisuuksien suureneminen verikokeissa
- kouristuskohtaukset, sekavuus, epätodellisten asioiden näkeminen tai kuuleminen (aistiharhat), jännittyneisyys, liikkeet, joita et voi hallita, vaellustaipumus, huimaus, päänsärky, levottomuus, tokkuraisuus ja kyvyttömyys toimia tai ajatella normaalisti
- pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, ruoansulatusvaivat
- tiettyjen maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen verikokeissa, mikä tarkoittaa että sinulla on maksaongelmia; suuri bilirubiinipitoisuus (voi aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten kellertymistä), hepatiitti
- ihottuma, kutina
- raajakipu
- veren suuri typpipitoisuus verikokeissa, virtsan värin muutokset
- yleinen huonovointisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Raxonen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Raxone sisältää

- Vaikuttava aine on idebenoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idebenonia.
- Muut aineet ovat seuraavat:
Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, selluloosa, mikrokiteinen, kroskarmelloosinatrium, povidoni K25, magnesiumstearaatti ja piidioksidi, kolloidinen, vedetön.
Tabletin kalvopäällyste: makrogoli, poly(vinyyli)alkoholi, talkki, titaanidioksidi, paraoranssi (E110).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Raxone kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja pyöreitä tabletteja, joiden halkaisija on 10 mm ja joissa on Santheran logo toisella puolella ja merkintä "150" toisella puolella.
- Raxonea on saatavana valkoisissa muovipurkeissa. Yksi purkki sisältää 180 tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Saksa
Puh. +49 (0)7621 1690 200
Faksi: +49 (0)7621 1690 201
Sähköposti: office@santhera.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Liite IV

Perustelut yhdelle lisäusimiselle

Perustelut yhdelle lisäusumiselle

Perustuen tietoihin, joita on tullut saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, CHMP katsoo, että Raxonen hyöty-haittatasapaino pysyy ennallaan, mutta suositteli, että vaadittaisiin yksi viiden vuoden uusimisperiodi lisää, koska kaksi ensisijaisen tärkeää erityisvelvoitetta on täytettävä tämän poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnettävän myyntiluvan puitteissa:

Kaksi erityisvelvoitetta on täytettävä:

Numero	Kuvaus	Määräpäivä
SOB 015 (aiemmin: SOB-1)	<p>Avoin tutkimus Raxonen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi Leberin perinnöllistä optista neuropatiaa (LHON) sairastavilla potilailla (LEROS) (SNT-IV-005)</p> <p>Ensisijaisesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raxonen tehokkuuden arviointi näön parantamisessa tai sen huononemisen estämisessä potilailla, joita hoidetaan Raxonella, kun oireiden ilmaantumisesta on alle vuosi. Verrokkina toimivat potilaat, jotka eivät saa hoitoa. <p>Toissijaisesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raxonen tehokkuuden arviointi näön parantamisessa tai sen huononemisen estämisessä potilailla, joita hoidetaan Raxonella, kun oireiden ilmaantumisesta on yli vuosi. Verrokkina toimivat potilaat, jotka eivät saa hoitoa. - Raxonen tehokkuuden arviointi näön parantamisessa tai sen huononemisen estämisessä potilailla, joita hoidetaan Raxonella, kun oireiden ilmaantumisesta on alle vuosi ja yli vuosi. - Mutaation vaikutusten arviointi näön parantamisessa tai sen huononemisen estämisessä Raxonella hoidetuilla LHON-potilailla. - Arvioida, muuttuuko Raxonen teho sen mukaan, kuinka pitkä aika on kulunut oireiden ilmenemisestä Raxone-hoidon aloittamiseen. - Arvioida Raxone-hoidon pituuden vaikutus näkökyvyn muutoksiin LHON-potilailla. - Arvioida LHON-potilaille annettavan pitkäkestoisen Raxone-hoidon turvallisuus. 	<p>Väliraportit on toimitettava vuosittaisissa uudelleenarvioinneissa. Tutkimuksen loppuraportti: 31. elokuuta 2021 (toimitettava yhdessä vuosittaisen uudelleenarvioinnin kanssa)</p>
SOB 003	<p>Ei-interventiotutkimus sellaisten potilaiden kliinisistä kokemuksista, joille on määrätty Raxonea LHON:n hoitoon</p> <p>Ensisijaisesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raxonen pitkän aikavälin turvallisuusprofiiliin lisäarviointi, kun LHON:ää hoidetaan tavanomaisissa hoito-olosuhteissa. <p>Toissijaisesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raxonen pitkän aikavälin tehon lisäarviointi, kun LHON:ää hoidetaan tavanomaisissa hoito-olosuhteissa. - Määrittää kvantitatiivisesti hoidon lopettamiset, joiden syynä on haittavaikutus, hoitovaikutuksen puute tai hoitovaikutuksen katoaminen. - Lisäymmärryksen hankkiminen epänormaalien maksan toimintakokeiden ja hepatiitin suhteen (PASS-rekisteri SNT-IV-003) (PAROS). 	<p>Väliraportit ja loppuraportti toimitettava yhdessä vuosittaisten uudelleenarvioinnin kanssa.</p>