|  |
| --- |
| Þetta skjal inniheldur samþykktar lyfjaupplýsingar fyrir Raxone, þar sem breytingar frá fyrra ferli sem hafa áhrif á lyfjaupplýsingarnar (EMEA/H/C/003834/IAIN/0039/G) eru auðkenndar.  Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Raxone> |

**VIÐAUKI I**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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



**1. HEITI LYFS**

Raxone 150 mg filmuhúðaðar töflur

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 46 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 0,23 mg af sunset yellow FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, kringlótt, tvíkúpt filmu‑húðuð tafla sem er 10 mm í þvermál, með „150“ greypt í aðra hliðina.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

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

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

Skammtar

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

Upplýsingar um samfellda meðferð með ídebenóni í allt að 24 mánuði liggja fyrir sem hluti af opinni klínískri rannsókn með samanburði við þróun sjúkdóms án meðferðar (natural history) (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

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

*Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hafa verið rannsakaðir. Hins vegar er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, þar sem aukaverkanir hafa leitt til þess að hlé var gert á meðferðinni eða henni var hætt (sjá kafla 4.4).

Þar sem ekki liggja fyrir nægar klínískar upplýsingar, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

*Börn*

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

Lyfjagjöf

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

**4.3 Frábendingar**

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

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Eftirlit

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

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Raxone er ávísað sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem hafa leitt til þess að hlé var gert á meðferðinni eða henni var hætt.

Litmiga (chromaturia)

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

Laktósi

Raxone inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, galaktósaóþol, galaktósadreyra eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka Raxone.

Sunset yellow

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

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

Ídebenón *in vivo* er vægur CYP3A4 hemill. Upplýsingar úr rannsókn á milliverkun milli lyfja hjá 32 heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að á fyrsta degi inntöku 300 mg af ídebenóni þrisvar á dag, breyttist umbrot mídazólams, sem er hvarfefni CYP3A4, ekki þegar bæði lyfin voru gefin saman. Eftir endurtekna gjöf hækkaði Cmax um 28% og AUC um 34% þegar mídazólam var gefið samhliða 300 mg af ídebenóni þrisvar á dag. Þess vegna skal gæta varúðar þegar CYP3A4 hvarfefni sem vitað er að hafi þröngan lækningastuðul, svo sem alfentaníl, astemizól, terfenadín, císapríð, cýklósporín, fentanýl, pímózíð, kínidín, sírólímus, takrólímus eða ergot alkalóíðar (ergótamín, tvíhýdróergótamín), eru gefin sjúklingum sem fá ídebenón.

Ídebenón getur hamlað P-glýkópróteini (P-gp) með hugsanlegri aukinni útsetningu fyrir t.d. dabígatran etexílati, digoxíni eða aliskíreni. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin sjúklingum sem fá ídebenón. Ídebenón er ekki hvarfefni fyrir P-gp *in vitro*.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

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

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ídebenón skilst út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/ stöðva tímabundið meðferð með Raxone.

Frjósemi

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

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

| **Flokkun eftir líffærum** | **Kjörheiti** | **Tíðni** |
| --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Nefkoksbólga | Mjög algengar |
| Berkjubólga | Tíðni ekki þekkt |
| Blóð og eitlar | Kyrningaþurrð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð | Tíðni ekki þekkt |
| Efnaskipti og næring | Hækkun á kólesteróli í blóði, hækkun á þríglýseríðum í blóði | Tíðni ekki þekkt |
| Taugakerfi | Flog, óráð, ofskynjanir, æsingur, hreyfitruflun, ofhreyfni, strokuþörf (poriomania), sundl, höfuðverkur, eirðarleysi, stjarfi | Tíðni ekki þekkt |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Hósti | Mjög algengar |
| Meltingarfæri | Niðurgangur | Algengar |
| Ógleði, uppköst, lystarleysi, meltingartruflanir | Tíðni ekki þekkt |
| Lifur og gall | Hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, hækkun á bilirúbíni í blóði, lifrarbólga | Tíðni ekki þekkt |
| Húð og undirhúð | Útbrot, kláði | Tíðni ekki þekkt |
| Stoðkerfi og bandvefur | Bakverkur | Algengar |
| Verkur í útlimum | Tíðni ekki þekkt |
| Nýru og þvagfæri | Blóðnituraukning, litmiga (chromaturia) | Tíðni ekki þekkt |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Lasleiki | Tíðni ekki þekkt |

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtun í RHODOS, LEROS og PAROS rannsóknunum. Skammtar allt að 2.250 mg/sólarhring sem gefnir hafa verið í klínískum rannsóknum hafa sýnt fram á öryggi í samræmi við það sem fram kemur í kafla 4.8.

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

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, Önnur örvandi lyf og lyf sem efla heilastarfsemi;

ATC-flokkur: N06BX13

Verkunarháttur

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

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

Verkun og öryggi

Klínískt öryggi og verkun ídebenóns við arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla hefur verið metin í einni tvíblindri, slembaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (RHODOS). Langtímaverkun og öryggi hafa verið rannsökuð í opinni rannsókn eftir samþykki lyfsins (LEROS). Langtímaöryggi hefur verið rannsakað í rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PAROS).

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endapunktur (ITT)** | **Raxone (N=53)** | **Lyfleysa (N=29)** |
| Aðalendapunktur:  Besta endurheimt sjónskerpu  (meðaltal ± SE; 95% CI) | logMAR\* –0,135 ± 0,041 | logMAR –0,071 ± 0,053 |
| logMAR –0.064, 3 stafir (–0.184; 0.055)  p=0,291 | |
| Helsti aukaendapunktur:  Breyting á bestu sjónskerpu  (meðaltal ± SE; 95% CI) | logMAR –0,035 ± 0,046 | logMAR 0,085 ± 0,060 |
| logMAR –0.120, 6 stafir (–0.255; 0.014)  p=0,078 | |

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

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

\*logMAR - [**Log**arithm](https://en.wikipedia.org/wiki/Logarithm) of the **M**inimum **A**ngle of **R**esolution (lógaritmi lágmarksaldurs hjöðnunar)

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

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

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

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

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

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

Í LEROS voru alls 199 sjúklingar með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla skráðir í þessa opnu rannsókn. Yfir helmingur þeirra (112 [56,6%) var með G11778A stökkbreytinguna, en 34 (17,2%) voru með T14484C stökkbreytinguna og 35 (17,7%) voru með G3460A stökkbreytinguna. Meðalaldur við grunngildi var 34,2 ár. Sjúklingar fengu 900 mg/dag af Raxone í 24 mánuði. Daglega var Raxone gefið í 3 skömmtum með 300 mg í hverjum skammti með máltíð.

Aðalendapunkturinn í LEROS var hlutfall augna sem náðu klínískt marktækum ávinningi (þ.e. þar sem annaðhvort var um að ræða klínískt marktæka endurheimtingu á sjónskerpu frá grunngildi eða klínískt marktækan stöðugleika) í mánuði 12 hjá þeim sjúklingum sem hófu meðferð með Raxone ≤ 1 ári eftir að einkenni komu fyrst fram, samanborið við augu sjúklinga í utanaðkomandi samanburðarhópi sem ekki fékk meðferð (natural history (NH) control group). Klínískt marktækur ávinningur kom fram í 42,3% augna hjá sjúklingum í LEROS samanborið við 20,7% augna hjá samanburðarhópnum. Klínískt táknar þetta marktækan 104% hlutfallslegan bata samanborið við sjálfsprottinn klínískt marktækan ávinning sem getur komið fyrir í augum hjá samanburðarhópnum. Áætlaður munur á milli meðferðarhópsins og samanburðarhópsins var tölfræðilega mikilvægur (p‑gildi 0,0020) Raxone í hag með líkindahlutfallið 2,286 (95% öryggismörk 1,352; 3,884).

Einn af aukaendapunktunum í LEROS var hlutfall augna með klínískt marktækan ávinning hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Raxone > 1 ári eftir að einkenni komu fyrst fram, með klínískt marktæka endurheimtingu á sjónskerpu frá grunngildi eða klínískt marktækan stöðugleika. þar sem grunngildi sjónskerpu hærra en 1,0 logMAR hélst í mánuði 12 samanborið við utanaðkomandi samanburðarhópinn. Klínískt marktækur ávinningur kom fram í 50,3% augna hjá LEROS sjúklingum og 38,6% augna hjá sjúklingum í samanburðarhópnum. Munurinn á hópunum tveimur var tölfræðilega marktækur Raxone í hag með p‑gildi sem nam 0,0087 og líkindahlutfall [95% CI] sem nam 1,925 [1,179; 3,173].

Alls fengu 198 sjúklingar meðferð með Raxone og voru teknir með í öryggisþýðið. Tímalengd meðferðar í öryggisþýðinu var að meðaltali 589,17 dagar (á bilinu: 1 – 806 dagar), sem jafngilti heildarútsetningu sem nam 319,39 mannárum. Alls fengu 154 (77,8%) sjúklingar meðferð í > 12 mánuði. Alls gengust 149 (75,3%) sjúklingar undir meðferð á > 18 mánaða tímabilinu; á > 24 mánaða tímabilinu voru þeir 106 (53,5%). Alls tilkynntu 154 (77,8%) sjúklingar um bráðar aukaverkanir. Aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru aðallega vægar eða miðlungsalvarlegar; 13 (6,6%) sjúklingar sem fengu meðferð með Raxone tilkynntu um alvarlegar aukaverkanir. Fjörutíu og níu (24,7%) sjúklingar tilkynntu um aukaverkanir sem rannóknaraðilinn taldi tengjast meðferðinni. Tuttugu og sjö (13,6%) sjúklingar fengu alvarlegar aukaverkanir og tíu (5,1%) fengu aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta varð rannsóknarmeðferðinni til frambúðar. Engin ný öryggisvandamál hafa komið fram hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla sem tóku þátt í LEROS rannsókninni.

PAROS er rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis sem ætlað var að safna langtímaupplýsingum um öryggi og klínískt notagildi í hefðbundnum klínískum aðstæðum hjá sjúklingum sem hafa fengið Raxone ávísað til meðferðar á arfgengum Lebers sjóntaugarkvilla. Rannsóknin var gerð á 26 rannsóknarsetrum í 6 Evrópulöndum (Austurríki, Frakklandi, Þýskalandi, Grikklandi, Ítalíu og Hollandi).

Í PAROS, langtímarannsókninni á öryggi, fengu alls 224 sjúklingar með Lebers sjóntaugarkvilla Raxone og voru teknir með í öryggisþýðið. Meðalaldur við grunngildi var 32,2 ár. Yfir helmingur sjúklinganna (52,2%) var með G11778A stökkbreytinguna; 17,9% voru með T14484C stökkbreytinguna, 14,3% með G3460A stökkbreytinguna og 12,1% með aðrar stökkbreytingar. Tímalengd meðferðar hjá þessum sjúklingum er sýndur í töflu 3 hér á eftir.

**Tafla 3: Tímalengd meðferðar (öryggisþýði)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tímalengd meðferðar** | **Höfðu ekki fengið ídebenón áður (naïve) við upphaf rannsóknar** | **Höfðu fengið ídebenón áður (non-naïve) við upphaf rannsóknar** | **Allir** |
| N | 39 | 185 | 224 |
| Dagur 1 | 39 (100,0%) | 185 (100,0%) | 224 (100,0%) |
| ≥ 6 mánuðir | 35 (89,7%) | 173 (93,5%) | 208 (92,9%) |
| ≥ 12 mánuðir | 30 (76,9%) | 156 (84,3%) | 186 (83,0%) |
| ≥ 18 mánuðir | 20 (51,3%) | 118 (63,8%) | 138 (61,6%) |
| ≥ 24 mánuðir | 14 (35,9%) | 93 (50,3%) | 107 (47,8%) |
| ≥ 30 mánuðir | 8 (20,5%) | 68 (36,8%) | 76 (33,9%) |
| ≥ 36 mánuðir | 8 (20,5%) | 54 (29,2%) | 62 (27,7%) |

Meðallengd útsetningar er 765,4 dagar (staðalfrávik 432,6 dagar)

Langtímaöryggi Raxone við meðferð sjúklinga með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla var metið þegar það var notað við hefðbundna klíníska umönnun.

Alls tilkynntu 130 sjúklingar (58,0% af öryggisþýðinu) um 382 aukaverkanir sem fram komu á meðferð (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE). Ellefu (4,9%) sjúklingar tilkynntu um alvarlegar aukaverkanir. Fimmtíu (22,3%) sjúklingar tilkynntu um 82 aukaverkanir sem fram komu á meðferð sem rannsóknaraðilinn taldi tengjast meðferðinni. Þrjátíu og fjórir (15,2%) sjúklingar voru með 39 aukaverkanir sem fram komu á meðferð sem leiddu til þess að hætta varð meðferð með Raxone. Tuttugu og fimm (11,2%) sjúklingar fengu 31 alvarlega aukaverkun sem fram kom á meðferð.

Eitt dauðsfall varð í rannsókninni, hjá 81 árs karlkyns sjúklingi sem lést af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli á lokastigi, sem rannsóknaraðilinn mat sem ótengt Raxone.

Engin ný öryggisvandamál hafa komið fram hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla sem fengu.langtímameðferð með Raxone þegar það var notað við hefðbundna klíníska umönnun í PAROS rannsókninni. Öryggi Raxone sem kom fram í PAROS var svipað og í fyrri opnu rannsókninni (LEROS rannsókninni).

Börn

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

Í RHODOS og EAP hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla fengu samtals 3 sjúklingar á aldrinum 9 til 11 ára og 27 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára 900 mg/dag af ídebenóni í allt að 33 mánuði. Aðeins níu sjúklingar yngri en 14 ára voru teknir með í PAROS og fengu Raxone 900 mg/dag.

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

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

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

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog

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

Ídebenón frásogast hratt eftir gjöf Raxone til inntöku. Eftir endurtekna skammta næst hámarksþéttni ídebenóns í plasma að meðaltali innan 1 klst. (miðgildi 0,67 klst., bil: 0,33‑2,00 klst.).

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt/ólínulegt samband

Í 1. stigs lyfjahvarfafræðilegum rannsóknum kom fram hlutfallsleg hækkun á plasmaþéttni ídebenóns við skammta frá 150 mg til 1050 mg. Hvorki ídebenón né umbrotsefni þess sýndu fram á tímaháð lyfjahvörf.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum hópum.

Börn

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

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Natríumkroskarmellósi

Póvídón (K25)

Magnesíumstearat

Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Makrógól (3350)

Pólý(vínýlalkóhól)

Talkúm

Títantvíoxíð

Sunset yellow FCF (E110)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

5 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvít háþéttni pólýetýlen glös með hvítu, innsigluðu, skrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem innihalda 180 filmuhúðaðar töflur.

**6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun**

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

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1020/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. september 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2025

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

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

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Excella GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Þýskaland

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

* **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

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

| **Lýsing** | **Tímamörk** |
| --- | --- |
| Markaðsleyfishafi skal leggja árlega fram uppfærslur varðandi allar nýjar upplýsingar um verkun og öryggi hjá sjúklingum með arfgengan Lebers sjóntaugarkvilla (LHON). | Árlega, samtímis samantekt um öryggi lyfsins (þegar við á) |

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR/ MERKIMIÐI Á HÁÞÉTTNI PÓLÝETÝLEN GLÖSUM**

**1**. **HEITI LYFS**

Raxone 150 mg filmuhúðaðar töflur

ídebenón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.

**3. HJÁLPAREFNI**

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

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

180 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1020/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Raxone 150 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

<PC {númer}

SN {númer}

NN {númer} ef það á við í landinu>

<Á ekki við um innri umbúðir.>

B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Raxone 150 mg filmuhúðaðar töflur**

ídebenón

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



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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Raxone og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Raxone

3. Hvernig nota á Raxone

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Raxone

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1**. **Upplýsingar um Raxone og við hverju það er notað**

Raxone inniheldur efni sem kallast ídebenón.

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

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

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

**2. Áður en byrjað er að nota Raxone**

**Ekki má nota Raxone:**

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

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

Breytingar á lit þvags

Raxone getur litað þvagið rauðbrúnt. Þessi litabreyting er skaðlaus og þýðir ekki að breyta þurfi meðferðinni. Hins vegar gæti litabreytingin þýtt að þú sért með vandamál í nýrum eða þvagblöðru.

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

**Rannsóknir**

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

**Börn og unglingar**

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

**Notkun annarra lyfja samhliða Raxone**

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

* andhistamín til að meðhöndla ofnæmi (astemízól, terfenadín)
* til að meðhöndla brjóstsviða (císapríð)
* til að meðhöndla vöðvakippi og taltruflanir í tengslum við Tourette heilkenni (pímozíð)
* til að meðhöndla hjartsláttartruflanir (kínidín)
* til að meðhöndla mígreni (tvíhýdróergótamín, ergótamín)
* til að svæfa þig, sem kallast svæfingarlyf (alfentaníl)
* til að meðhöndla bólgur við liðagigt og psóríasis (cýklósporín)
* til að koma í veg fyrir höfnun við líffæraígræðslu (sírólímus, takrólímus)
* til að meðhöndla mikla verki, sem kallast ópíóíðalyf (fentanýl)

**Meðganga og brjóstagjöf**

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

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

**Akstur og notkun véla**

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

**Raxone inniheldur laktósa og sunset yellow (E110)**

* Raxone inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.
* Raxone inniheldur litarefni sem kallast “sunset yellow” (einnig kallað E110). Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

**3. Hvernig nota á Raxone**

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

**Ráðlagður skammtur**

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

**Að taka lyfið**

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

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

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

**Ef gleymist að taka Raxone**

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

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

**Ef hætt er að nota Raxone**

Ræddu við lækninn áður en þú hættir að taka lyfið.

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

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

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

* nefkoksbólga (kvef)
* hósti

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

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

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

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

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Raxone**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Raxone inniheldur**

* Virka innihaldsefnið er ídebenón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ídebenóni.
* Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, póvídón K25, magnesíumstearat og vatnsfrí kísilkvoða.

Filmuhúð töflu: makrógól, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð, sunset yellow (E110).

**Lýsing á útliti Raxone og pakkningastærðir**

* Raxone filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, kringlóttar töflur sem eru 10 mm í þvermál, með „150“ greypt í aðra hliðina.
* Raxone kemur í hvítum plastglösum. Hvert glas inniheldur 180 töflur.

**Markaðsleyfishafi**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

**Framleiðandi**

Excella GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **България**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  pv.global@exceedorphan.com  Teл.: +359 87 663 1858 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 |
| **Česká republika**  Chiesi CZ s.r.o.  Tel: + 420 261221745 | **Magyarország**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  [pv.global@exceedorphan.com](mailto:pv.global@exceedorphan.com)  Tel.: +36 70 612 7768 |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf.: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 |
| **Ελλάδα**  Chiesi Hellas AEBE  Τηλ: + 30 210 6179763 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 93 494 8000 | | **Polska**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  [pv.global@exceedorphan.com](mailto:pv.global@exceedorphan.com)  Tel: +48 799 090 131 |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Slovenija**  CHIESI SLOVENIJA d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Κύπρος**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Τηλ: + 39 0521 2791 | | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

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

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

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

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