

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raxone 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 46 mg lactose (als monohydraat) en 0,23 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, oranje, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van 10 mm, met het logo van Santhera op de ene zijde en het opschrift '150' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Raxone is geïndiceerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring met LHON.

Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt 900 mg idebenone per dag (driemaal daags 300 mg).

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot ononderbroken behandeling met idebenone gedurende meer dan zes maanden.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen speciale aanpassing van de dosering nodig voor de behandeling van LHON bij oudere patiënten.

Lever- of nierfunctiestoornis

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht. In geval van een lever- of nierfunctiestoornis is voorzichtigheid echter geboden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Raxone bij patiënten met LHON die jonger zijn dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Raxone filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden gebroken of gekauwd. Raxone moet met voedsel worden toegediend, omdat dit de biologische beschikbaarheid van idebenone verhoogt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden volgens de lokale klinische praktijk.

Lever- of nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar van deze populaties. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij het voorschrijven van Raxone aan patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

Chromaturie

De metabolieten van idebenone zijn gekleurd en kunnen chromaturie, d.w.z. een roodbruine verkleuring van de urine, veroorzaken. Dit effect is onschadelijk, wordt niet geassocieerd met hematurie en vereist geen dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat chromaturie kleurveranderingen door andere oorzaken maskeert (bijv. nier- of bloedaandoeningen).

Lactose

Raxone bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen Raxone niet gebruiken.

Zonnegeel

Raxone bevat zonnegeel (E110), een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen.

Uit gegevens van in-vitro-onderzoek blijkt dat idebenone en de metaboliet QS10 niet leiden tot systemische remming van de cytochroom P450-isovormen CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 bij klinisch relevante concentraties idebenone of QS10. Bovendien werd geen inductie van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 waargenomen.

Idebenone kan P-glycoproteïne (p-gp) remmen met mogelijke verhoging van de blootstelling aan bijv. dabigatran-etexilaat, digoxine of aliskiren. In vitro is idebenone geen substraat voor p-gp.

Gezien de gegevens over in-vitro-inhibitie, kan presystemische remming van CYP3A4 door idebenone niet worden uitgesloten. De mogelijke stijging van de blootstelling van bepaalde CYP3A4-substraten (bijv. midazolam, triazolam, atorvastatine, lovastatine, simvastatine, astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol, mizolastine, pimozide, kinidine, sertindol, terfenadine, dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methyleergometrine, eletriptan, nisoldipine en ranolazine) is onbekend. Voorzichtigheid is geboden en de combinatie met deze geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van idebenone bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Idebenone mag alleen aan zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger kunnen raken worden toegediend indien wordt geoordeeld dat het voordeel van het therapeutische effect groter is dan de potentiële risico's.

Borstvoeding

Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat idebenone in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet derhalve worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Raxone moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van idebenone op de vruchtbaarheid van de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Raxone heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen van idebenone zijn lichte tot matig ernstige diarree (waarbij stopzetting van de behandeling meestal niet nodig is), nasofaryngitis, hoesten en rugpijn.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen die uit klinische proeven met LHON-patiënten naar voren kwamen of die bij andere indicaties na het in de handel brengen gemeld werden, worden hieronder in tabelvorm weergegeven. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Bronchitis	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, anemie, leukocytopenie, trombocytopenie, neutropenie	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verhoogde concentratie cholesterol in het bloed, verhoogde concentratie triglyceriden in het bloed	Niet bekend

Zenuwstelselaandoeningen	Toeval, delirium, hallucinaties, agitatie, dyskinesie, hyperkinesie, poriomanie, duizeligheid, hoofdpijn, rusteloosheid, stupor	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Misselijkheid, braken, anorexie, dyspepsie	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde bilirubine in het bloed, hepatitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak
	Pijn in ledematen	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Azotemie, chromaturie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van overdosering ontvangen van het RHODOS-onderzoek. In klinische onderzoeken zijn doses tot 2250 mg/dag toegediend waaruit een veiligheidsprofiel naar voren kwam dat overeenkomt met het veiligheidsprofiel gemeld in rubriek 4.8.

Er is geen specifiek antidotum voor idebenone. Indien nodig, dient een ondersteunende behandeling van de symptomen te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel, ATC-code: nog niet toegewezen

Idebenone, een benzoquinon met korte keten, is een antioxidans waarvan wordt aangenomen dat deze in staat is elektronen rechtstreeks te transporteren naar complex III van de mitochondriale elektronentransportketen, waardoor onder experimentele omstandigheden bij complex I-deficiëntie complex I wordt omzeild en de productie van cellulaire energie (ATP) wordt hersteld. Bij LHON kan idebenone ook elektronen rechtstreeks naar complex III van de elektronentransportketen transporteren, waardoor complex I dat wordt aangetast door alle drie primaire mtDNA-mutaties die LHON veroorzaken, wordt omzeild en de cellulaire productie van ATP wordt hersteld.

Volgens dit biochemische werkingsmechanisme kan idebenone levensvatbare maar inactieve retinale ganglioncellen (RGC's) bij LHON-patiënten reactiveren. Afhankelijk van het moment dat de eerste symptomen optreden en het percentage RGC's dat al is aangetast, kan idebenone het herstel van het gezichtsvermogen bevorderen bij patiënten bij wie verlies van het gezichtsvermogen is opgetreden.

De klinische veiligheid en werkzaamheid van idebenone bij LHON is beoordeeld in één dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (RHODOS).

Aan RHODOS namen in totaal 85 LHON-patiënten deel in de leeftijd van 14-66 jaar met een van de drie primaire mtDNA-mutaties (G11778A, G3460A of T14484C) en een ziekte duur van maximaal vijf jaar. De patiënten ontvingen gedurende 24 weken (zes maanden) 900 mg/dag Raxone of placebo. Raxone werd toegediend in de vorm van drie dagelijkse doses van 300 mg tijdens de maaltijd.

Het primaire eindpunt “best herstelde gezichtsscherpte (VA)” werd gedefinieerd als het resultaat van het oog met de duidelijkste verbetering in VA van baseline tot week 24 op basis van de ETDRS-kaart. Het belangrijkste secundaire eindpunt “verandering in beste VA” werd gemeten als het verschil tussen beste VA van het linker- of rechteroog na 24 weken ten opzichte van baseline (tabel 1).

Tabel 1: RHODOS: Best herstelde VA en verandering in beste VA van baseline tot week 24

Eindpunt (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Primaire eindpunt: Best herstelde VA (gemiddelde ± standaardfout; 95% betrouwbaarheidsinterval)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 letters (-0,184; 0,055) p=0,291	
Belangrijkste secundaire eindpunt: Verandering in beste VA (gemiddelde ± standaardfout; 95% betrouwbaarheidsinterval)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 letters (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analyse volgens het Mixed Model of Repeated Measures

Eén patiënt in de placebogroep presenteerde zich met ingezet spontaan herstel van het gezichtsvermogen bij baseline. Uitsluiting van deze patiënt leverde resultaten op die vergelijkbaar waren met die van de ITT-populatie; zoals te verwachten was, was het verschil tussen de idebenone-arm en de placebo-arm iets groter.

Met behulp van een vooraf gespecificeerde analyse werd in RHODOS het percentage patiënten vastgesteld met een oog met VA van $\leq 0,5$ logMAR bij baseline bij wie de VA verslechterde tot $\geq 1,0$ logMAR. In deze kleine subgroep patiënten (n=8) verslechterde geen van de zes patiënten in de idebenone-groep tot $\geq 1,0$ logMAR, terwijl twee van de twee patiënten in de placebogroep een dergelijke verslechtering vertoonden.

In een observationeel vervolgonderzoek van RHODOS bestaande uit één consult wijst de beoordeling van de VA van 58 patiënten, die gemiddeld 131 weken na stopzetting van de behandeling werd verkregen, erop dat het effect van Raxone mogelijk wordt behouden.

In RHODOS werd een post-hoc responderanalyse uitgevoerd waarin het percentage patiënten met een klinisch relevant herstel van VA vanaf baseline in ten minste één oog werd beoordeeld. Dit herstel werd gedefinieerd als: (i) verbetering van VA vanaf niet in staat om één enkele letter op de ETDRS-kaart te lezen tot in staat om ten minste vijf letters op de ETDRS-kaart te lezen; of (ii) verbetering van VA van ten minste tien letters op de ETDRS-kaart. De resultaten worden in tabel 2 weergegeven met inbegrip van de ondersteunende gegevens van 62 LHON-patiënten die Raxone toegediend kregen in een Expanded Access Programme (EAP) en van 94 onbehandelde patiënten in een Case Record Survey (CRS).

Tabel 2: Percentage patiënten met klinisch relevant herstel van VA zes maanden na baseline

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Responders (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3%)
EAP en CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-onbehandeld (N=94)

Responders (N, %)	19 (30,6%)	18 (19,1%)
-------------------	------------	------------

In het EAP steeg het aantal responders bij een langere behandelingsduur van 19 van de 62 patiënten (30,6%) na 6 maanden tot 17 van de 47 patiënten (36,2%) na 12 maanden.

Pediatrische patiënten

In klinische proeven met ataxie van Friedreich kregen 32 patiënten tussen 8 en 11 jaar oud en 91 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud gedurende maximaal 42 maanden idebenone \geq 900 mg/dag toegediend.

In RHODOS en het EAP met LHON kregen in totaal drie patiënten tussen 9 en 11 jaar oud en 27 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud gedurende maximaal 33 maanden idebenone 900 mg/dag toegediend.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'.

Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van idebenone met ongeveer een factor 5-7; Raxone moet derhalve altijd met voedsel worden toegediend. De tabletten mogen niet worden gebroken of gekauwd.

Na orale toediening van Raxone wordt idebenone snel geabsorbeerd. Bij herhaalde dosering worden de maximale plasmaconcentraties voor idebenone gemiddeld binnen één uur bereikt (mediaan 0,67 u bereik: 0,33-2,00 u). In farmacokinetische fase I-onderzoeken werd een proportionele stijging van plasmaconcentraties voor idebenone waargenomen voor doses van 150 mg tot 1050 mg. Idebenone en de metabolieten ervan vertoonden geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek.

Distributie

Experimentele gegevens wezen uit dat idebenone de bloed-hersenbarrière passeert en dat het in significante concentraties gedistribueerd wordt in cerebraal weefsel. Na orale toediening zijn farmacologisch relevante concentraties idebenone detecteerbaar in het kamervocht van het oog.

Biotransformatie

Metabolisme treedt op door oxidatieve inkorting van de zijketen en door reductie van de quinone-ring en conjugatie tot glucuroniden en sulfaten. Idebenone vertoont een hoog first-pass-metabolisme dat resulteert in conjugaten van idebenone (glucuroniden en sulfaten (IDE-C)) en de fase I-metabolieten QS10, QS6 en QS4 alsook de hiermee corresponderende fase II-metabolieten (glucuroniden en sulfaten (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). De belangrijkste metabolieten in plasma zijn IDE-C en QS4+QS4-C.

Eliminatie

Vanwege het grote first-pass-effect waren de plasmaconcentraties voor idebenone in het algemeen slechts meetbaar tot zes uur na orale toediening van 750 mg Raxone, toegediend als enkelvoudige orale dosis of na herhaalde (14 dagen) driemaal daagse toediening. De belangrijkste eliminatieroute is metabolisme, waarbij de dosis grotendeels als metabolieten via de nieren wordt uitgescheiden. Na een enkelvoudige of herhaalde orale dosis van 750 mg Raxone waren QS4+QS4-C de belangrijkste van idebenone afgeleide metabolieten in de urine, wat gemiddeld overeenkwam met 49,3% tot 68,3% van

de totale toegediende dosis. QS6+QS6 vertegenwoordigden 6,45% tot 9,46%, terwijl QS10+QS10-C en IDE+IDE-C dicht bij 1% of lager waren.

Lever- of nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar van deze populaties.

Pediatrische patiënten

Hoewel ervaringen met pediatrische patiënten met LHON in klinische proeven beperkt zijn tot patiënten van 14 jaar en ouder, kwamen uit farmacokinetische gegevens van populatie-farmacokinetische onderzoeken, waarbij pediatrische patiënten met ataxie van Friedreich van 8 jaar en ouder betrokken waren, geen significante verschillen in de farmacokinetiek van idebenone naar voren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crosscarmellosenatrium
Povidon K25
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling

Macrogol 3350
Poly(vinylalcohol)
Talk
Titaniumdioxide
Zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid met witte, kindveilige, verzegelde schroefdop van polypropyleen met 180 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1020/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen twaalf maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Om de voordelen van Raxone bij de behandeling van LHON-patiënten verder te kunnen onderzoeken, dient de vergunninghouder een extern, natuurlijke geschiedenis-gecontroleerd, open-label interventie-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Raxone bij de behandeling van LHON-patiënten, met inbegrip van langdurige behandeling, uit te voeren en de resultaten ervan te overleggen.</p>	<p>Op het ogenblik van de jaarlijkse herbeoordelingen dienen tussentijdse rapporten te worden ingediend.</p> <p>Uiterste datum voor indiening van het definitieve rapport: 31 augustus 2020</p>
<p>Om de voordelen van Raxone bij de behandeling van LHON-patiënten verder te onderzoeken dient de vergunninghouder het Historical Case Record Survey of Visual Acuity Data van patiënten met LHON bij te houden en aan te vullen ten behoeve van de externe controle op het open-label onderzoek.</p>	<p>Op het ogenblik van de jaarlijkse herbeoordelingen dienen tussentijdse rapporten te worden ingediend.</p> <p>Uiterste datum voor indiening van het definitieve rapport: 31 augustus 2020</p>
<p>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de veiligheid van Raxone bij de behandeling van LHON-patiënten verder te kunnen onderzoeken, dient de vergunninghouder op basis van een overeengekomen protocol gegevens te genereren uit een blootstellingsregister voor patiënten die Raxone voorgeschreven krijgen voor de behandeling van LHON in de klinische praktijk. Het register moet ook worden gebruikt om gegevens over de werkzaamheid op lange termijn te genereren.</p>	<p>Op het ogenblik van de jaarlijkse herbeoordeling dienen rapporten te worden ingediend.</p>

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder dient patiënten in het bestaande Expanded Access Programme te volgen en de definitieve resultaten in te dienen.	Op het ogenblik van de jaarlijkse herbeoordelingen dienen tussentijdse rapporten te worden ingediend. Uiterste datum voor indiening van het definitieve rapport: 31 augustus 2019

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP DOOS/FLESJE VAN HDPE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raxone 150 mg filmomhulde tabletten
idebenone

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en zonnegeel (E110). **Zie de bijsluiters voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1020/001

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Raxone 150 mg

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Raxone 150 mg filmomhulde tabletten idebenone

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Raxone en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Raxone en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Raxone bevat een stof genaamd idebenone.

Idebenone wordt gebruikt voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij volwassenen en adolescenten met een oogziekte genaamd opticusneuropathie van Leber (LHON).

- Deze oogaandoening is erfelijk – dit betekent dat het in bepaalde families voorkomt.
- LHON wordt veroorzaakt door een probleem met uw genen (aangeduid als “genetische mutatie”) dat het vermogen van cellen in het oog om de energie te produceren die nodig is om normaal te functioneren, aantast, waardoor deze cellen inactief worden.
- LHON kan tot verlies van het gezichtsvermogen leiden als gevolg van de inactiviteit van de cellen die verantwoordelijk zijn voor het gezichtsvermogen.

De behandeling met Raxone kan het vermogen van cellen om energie te produceren herstellen zodat inactieve oogcellen weer gaan functioneren. Dit kan leiden tot enige verbetering van het gezichtsvermogen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor idebenone of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als:

- u problemen heeft met uw bloed, lever of nieren.

Verandering van de kleur van de urine

Door het gebruik van Raxone kan uw urine roodbruin kleuren. Deze kleurverandering is onschadelijk – u hoeft uw behandeling hiervoor niet aan te passen. De kleurverandering kan er echter op wijzen dat u problemen heeft met uw nieren of uw blaas.

- Neem contact op met uw arts als de kleur van uw urine verandert.
- Hij of zij kan dan een urineonderzoek doen om er zeker van te zijn dat de kleurverandering geen andere problemen maskeert.

Onderzoeken

Uw arts zal uw gezichtsvermogen controleren voordat u dit geneesmiddel gaat innemen en zal dat daarna regelmatig doen terwijl u het geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen. De reden daarvoor is dat niet bekend is of Raxone bij patiënten jonger dan 12 jaar werkt en veilig is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking met Raxone vertonen. Gebruikt u naast Raxone nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, met name als het gaat om:

- geneesmiddelen voor de behandeling van slapeloosheid (midazolam, triazolam)
- geneesmiddelen bedoeld om het cholesterolniveau te verlagen of om cardiovasculaire aandoeningen te voorkomen (atorvastatine, lovastatine, simvastatine)
- antihistaminica voor de behandeling van allergieën (astemizol, mizolastine, terfenadine)
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk en pijn op de borst (bepridil, nisoldipine, ranolazine)
- geneesmiddelen voor de behandeling van brandend maagzuur (cisapride)
- geneesmiddelen voor de behandeling van atriumfibrillatie (dofetilide)
- geneesmiddelen voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid (levacetylmethadol)
- geneesmiddelen voor de behandeling van spier- en spraaktics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette (pimozide)
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen (kinidine)
- antipsychotische geneesmiddelen (sertindol)
- geneesmiddelen voor de behandeling van migraine (dihydroergotamine, ergotamine, eletriptan)
- geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige bloedingen na de bevalling (ergometrine, methylergometrine).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Uw arts zal u alleen Raxone voorschrijven als de voordelen van de behandeling groter zijn dan de risico's voor het ongeboren kind.
- Raxone kan worden uitgescheiden in de moedermelk. Indien u borstvoeding geeft, zal uw arts met u bespreken of u stopt met het geven van borstvoeding of met het innemen van het geneesmiddel. Hierbij worden het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor uzelf in overweging genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Raxone heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Raxone bevat lactose en zonnegeel (E110)

- Raxone bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie voor lactose heeft of dat u bepaalde suikers niet verdraagt of verteert, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.
- Raxone bevat een kleurstof genaamd zonnegeel (ook aangeduid als E110). Deze kleurstof kan

allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel innemen?

De aanbevolen dosering is driemaal daags twee tabletten (in totaal zes tabletten per dag).

Inname van dit geneesmiddel

- Neem de tabletten in met voedsel - dit zorgt ervoor dat een grotere hoeveelheid van het geneesmiddel vanuit uw maag in uw bloed terechtkomt.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas vloeistof.
- U mag de tablet niet fijnmaken of erop kauwen.
- Neem de tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in, bijvoorbeeld bij het ontbijt, bij het middagen en bij de avondmaaltijd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet in te nemen, moet u de gemiste dosis overslaan. Neem de volgende dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem contact op met uw arts voordat u stopt met het innemen van dit middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen):

- nasofaryngitis (verkoudheid)
- hoesten

Vaak (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen):

- diarree (lichte tot matig ernstige diarree waarvoor de behandeling meestal niet hoeft te worden gestaakt)
- rugpijn

Frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- bronchitis
- veranderingen in de resultaten van bloedonderzoek: laag aantal witte bloedcellen, laag aantal rode bloedcellen of laag aantal bloedplaatjes
- verhoogde concentratie cholesterol of vet in het bloed - aangetoond in bloedonderzoek
- aanvallen, zich verward voelen, dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinaties), zich opgewonden voelen, bewegingen die u niet onder controle kunt houden, neiging tot afdwalen, gevoel van duizeligheid, hoofdpijn, rusteloosheid, gebrek aan energie
- misselijkheid, braken, verminderde eetlust, buikpijn

- hoge concentraties van bepaalde leverenzymen in het lichaam, wat wijst op leverproblemen – aangetoond in onderzoek, hoge concentraties “bilirubine” – hierdoor kunnen de huid en het oogwit geel worden, hepatitis
- huiduitslag, jeuk
- pijn in ledematen
- hoog gehalte aan stikstof in het bloed - aangetoond in bloedonderzoek, veranderde kleur van urine
- algeheel gevoel van onwelzijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is idebenone. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat; microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, povidon K25, magnesiumstearaat en colloïdaal siliciumdioxide.
Tabletomhulling: macrogol, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide, zonnegeel (E110).

Hoe ziet Raxone eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Raxone filmomhulde tabletten zijn ronde, oranje tabletten met een diameter van 10 mm, met het logo van Santhera op de ene zijde en het opschrift ‘150’ op de andere zijde.
- Raxone wordt geleverd in witte plastic flessen. Iedere fles bevat 180 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'.

Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.