

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Raxone 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idebenon.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 46 mg laktose (som monohydrat) og 0,23 mg paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Oransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 10 mm diameter, samt pregning på den ene siden ('150') og inngravert Santhera-logo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Raxone er indisert for behandling av synshemming hos ungdom og voksne pasienter med Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes og overvåkes av en lege som har erfaring med LHON.

Dosering

Anbefalt dose er 900 mg idebenon per dag (300 mg, 3 ganger om dagen).

Ingen data vedrørende kontinuerlig behandling med idebenon utover seks måneder er tilgjengelig fra kontrollerte kliniske studier.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikk doseringsjustering kreves for behandling av LHON hos eldre pasienter.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Bruk er ikke studert hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Raxone hos LHON-pasienter under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Raxone filmdrasjerte tabletter skal svelges hele med vann. Tablettene skal ikke deles eller tygges. Raxone bør administreres med mat siden mat øker biotilgjengeligheten av idebenon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking

Pasientene bør kontrolleres jevnlig i henhold til lokal klinisk praksis.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelig for disse populasjonene. Det bør derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av Raxone til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Kromaturi

Metabolittene av idebenon er farget og kan dermed forårsake kromaturi, dvs. en rødbrun misfarging av urinen. Denne virkningen er ufarlig, ikke forbundet med hematuri og krever ikke dosetilpasning eller behandlingsseponering. Det bør utvises forsiktighet for å sikre at slik kromaturi ikke skjuler fargeendringer av andre årsaker (f.eks. nyre- eller blodsykdommer).

Laktose

Raxone inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta Raxone.

Paraoransje

Raxone inneholder paraoransje (E110) som kan føre til allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier hos mennesker er blitt utført.

Data fra *in vitro*-studier har vist at idebenon og dets metabolitt QS10 ikke utøver systemisk hemming av cytokrom P450-isoformer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner av idebenon eller QS10. I tillegg ble det ikke observert induksjon av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Idebenon kan hemme P-glykoprotein (P-gp) med mulig økt eksponering overfor f.eks. dabigatranetexilat, digoksin eller aliskiren. Idebenon er ikke et substrat for P-gp *in vitro*.

På bakgrunn av *in vitro* data om hemming, kan presystemisk hemming av CYP3A4 på grunn av idebenon ikke utelukkes. Den mulige økte eksponeringen overfor visse CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam, triazolam, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmetadol, mizolastin, pimoziid, kinidin, sertindol, terfenadin, dihydroergotamin, ergometrin,

ergotamin, metylergometrin, eletriptan, nisoldipin og ranolazin) er ukjent. Det anbefales at man utviser forsiktighet, og kombinasjon med disse legemidlene bør om mulig unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av idebenon hos gravide kvinner er ikke klarlagt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Idebenon bør kun gis til gravide kvinner eller fertile kvinner som har stor sannsynlighet for å bli gravid hvis nyttevirkningen klart oppveier enhver potensiell risiko både for mor og foster.

Amming

Studier på rotter har vist at idebenon utskilles i morsmelk. Det må derfor tas en beslutning om enten å avbryte amming eller avbryte/avstå fra behandling med Raxone. Nyttens av amming for barnet og nytten av behandling for kvinnen må tas med i betraktning.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker om effekten av eksponering overfor idebenon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Raxone har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene av idebenon er lett til moderat diaré (som vanligvis ikke krever seponering av behandlingen), nasofaryngitt, hoste og ryggsmarter.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært sett i kliniske studier med LHON-pasienter eller rapportert etter markedsføring ved andre indikasjoner og er oppført nedenfor. Frekvensgrupperingene angis som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Bronkitt	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, anemi, leukocytopeni, trombocytopeni, nøytropeni	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt kolesterol, økte triglyserider	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Anfall, delirium, hallusinasjoner, agitasjon, dyskinesi, hyperkinesi, dromomani, svimmelhet, hodepine, rastløshet, sløvhet	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kvalme, oppkast, anoreksi, dyspepsi	Ikke kjent

Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet alanin-aminotransferase, forhøyet aspartat-aminotransferase, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet, forhøyet laktatdehydrogenase i blodet, forhøyet gamma-glutamyltransferase, forhøyet bilirubin, hepatitt	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, pruritus	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerte	Vanlige
	Smerte i ekstremiteter	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Azotemi, kromaturi	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Malaise	Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke mottatt rapport om overdosering fra RHODOS-studien. Doser opp til 2250 mg/dag har blitt gitt i kliniske studier, noe som viser en sikkerhetsprofil i samsvar med det som er rapportert i pkt. 4.8.

Det finnes ingen spesifikk antidot til idebenon. Ved behov bør det gis støttende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Idebenon, et kortkjedet benzokinon, er en anti-oksidant som antas å være i stand til å overføre elektroner direkte til kompleks III i den mitokondrielle elektrontransportkjeden, og slik omgå kompleks I og gjenopprette cellulær energiproduksjon (ATP) under eksperimentelle betingelser for kompleks I-mangel. Tilsvarende kan idebenon, hos LHON-pasienter, overføre elektroner direkte til kompleks III fra elektrontransportkjeden, og slik omgå kompleks I, som påvirkes av alle de tre primære mtDNA-mutasjonene som forårsaker LHON, og gjenopprette cellulær ATP-produksjon.

Ifølge denne biokjemiske virkningsmekanismen kan idebenon reaktivere levedyktige, men inaktive retinale ganglieceller (RGC-er) hos LHON-pasienter. Avhengig av forløpt tid siden symptomdebut og andelen RGC-er som allerede er berørt, kan idebenon fremme gjenoppretelse av synet hos pasienter som opplever synstap.

Klinisk sikkerhet og effekt av idebenon hos LHON-pasienter har blitt undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie (RHODOS).

I RHODOS deltok totalt 85 LHON-pasienter på 14–66 år, med hvilken som helst av de tre primære mtDNA-mutasjonene (G11778A, G3460A eller T14484C) og sykdomsvarighet på mindre enn fem år.

Pasientene fikk enten 900 mg Raxone per dag eller placebo i en periode på 24 uker (6 måneder). Raxone ble gitt som tre daglige doser på 300 mg hver med måltidene.

Det primære endepunktet «beste bedring av synsskarphet (Visual Acuity – VA)» ble definert som resultatet for det øyet som opplevde den mest positive forbedringen i VA fra baseline til uke 24 ved hjelp av ETDRS-tavler. Det viktigste sekundære endepunktet, «endring i beste VA», ble målt som forskjellen mellom beste VA for enten venstre eller høyre øye ved 24 uker sammenlignet med baseline (tabell 1).

Tabell 1: RHODOS: Beste bedring av VA og endring i beste VA fra baseline til uke 24

Endepunkt (ITT)	Raxone (n=53)	Placebo (n=29)
Primært endepunkt: Beste bedring av VA (gjennomsnitt ±SE; 95 % KI)	logMAR -0,135 ±0,041	logMAR -0,071 ±0,053
	logMAR -0,064, 3 bokstaver (-0,184; 0,055) p=0,291	
Viktigste sekundære endepunkt: Endring i beste VA (gjennomsnitt ±SE; 95 % KI)	logMAR -0,035 ±0,046	logMAR 0,085 ±0,060
	logMAR -0,120, 6 bokstaver (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analyse i henhold til Blandet modell med gjentatte målinger

En pasient i placebogruppen hadde pågående spontan bedring av synet ved baseline. Utelukkelse av denne pasienten ga lignende resultater som i ITT-populasjonen; som forventet ble forskjellen mellom idebenon- og placebogruppen noe større.

En forhåndsspesifisert analyse i RHODOS fastslo andelen pasienter med et øye med baseline VA på $\leq 0,5$ logMAR hvor VA ble forverret til $\geq 1,0$ logMAR. I denne lille undergruppen av pasienter (n=8), forverret 0 av 6 pasienter i idebenon-gruppen seg til $\geq 1,0$ logMAR mens 2 av 2 pasienter i placebogruppen viste en slik forverring.

I en ettbesøks observasjonsoppfølgingsstudie av RHODOS viste VA-vurderinger fra 58 pasienter utført i gjennomsnitt 131 uker etter avsluttet behandling at effekten av Raxone kan opprettholdes.

En post-hoc responderanalyse ble utført i RHODOS som evaluerte andelen av pasienter som hadde en klinisk relevant bedring av VA fra baseline på minst ett øye, definert som enten: (i) forbedring i VA fra ute av stand til å lese en enkelt bokstav til å kunne lese minst 5 bokstaver på ETDRS-tavlen; eller (ii) forbedring i VA med minst 10 bokstaver på ETDRS-tavlen. Resultatene vises i tabell 2, inkludert støttedata fra 62 LHON-pasienter som brukte Raxone i et utvidet tilgangsprogram (Expanded Access Programme – EAP) og fra 94 ubehandlede pasienter i en journalundersøkelse (Case Record Survey – CRS).

Tabell 2: Andel pasienter med klinisk relevant bedring av VA i forhold til baseline etter 6 måneder

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

I EAP økte antallet respondere med lengre behandlingsvarighet, fra 19 av 62 pasienter (30,6 %) etter 6 måneder til 17 av 47 pasienter (36,2 %) etter 12 måneder.

Pediatrik populasjon

I kliniske studier av Friedreichs ataksi fikk 32 pasienter i alderen 8 til 11 år og 91 pasienter i alderen 12 til 17 år ≥ 900 mg/dag av idebenon i opptil 42 måneder.

I RHODOS og EAP i LHON fikk totalt 3 pasienter i alderen 9 til 11 år og 27 pasienter i alderen 12 til 17 år 900 mg/dag av idebenon i opptil 33 måneder.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mat øker biotilgjengeligheten av idebenon omtrent 57 ganger, og Raxone bør derfor alltid tas sammen med mat. Tablettene skal ikke deles eller tygges.

Idebenon absorberes raskt etter peroral administrasjon av Raxone. Ved gjentatt dosering vil maksimal plasmakonsentrasjon av idebenon nås i gjennomsnitt i løpet av en time (middelverdi 0,67 t, område: 0,33-2,00 t). I farmakokinetiske fase I-studier ble det observert proporsjonal økning av idebenons plasmakonsentrasjon for doser fra 150 mg til 1 050 mg. Verken idebenon eller dets metabolitter viste tidsavhengig farmakokinetikk.

Distribusjon

Eksperimentelle data har vist at idebenon passerer blod-hjernebarrieren og fordeles i hjernevev i vesentlige konsentrasjoner. Etter peroral administrasjon er farmakologisk relevant konsentrasjon av idebenon påvisbar i øyets fremre kammer.

Biotransformasjon

Metabolisering skjer ved oksidativ forkortelse av sidekjeden, og ved reduksjon av kinonringen og konjugering til glukuronider og sulfater. Idebenon viser en høy førstepassasje-metabolisme som resulterer i konjugater av idebenon (glukuronider og sulfater (IDE-C)) og fase I-metabolittene QS10, QS6 og QS4, så vel som deres tilsvarende fase II-metabolitter (glukuronider og sulfater (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Hovedmetabolittene i plasma er IDE-C og QS4+QS4-C.

Eliminasjon

På grunn av den høye førstepassasje-effekten, var plasmakonsentrasjonen av idebenon generelt bare målbar i opptil 6 timer etter peroralt inntak av 750 mg Raxone, gitt enten som en enkelt peroral dose eller etter gjentatt dosering (14 dager) tre ganger daglig. Den viktigste eliminasjonsveien er metabolisme, hvor hoveddelen av dosen utskilles som metabolitter via nyrene. Etter en enkeltdose eller gjentatt peroral dosering av 750 mg Raxone, var QS4+QS4-C de mest fremtredende idebenon-avledede metabolittene i urinen, og representerte et gjennomsnitt på mellom 49,3 % og 68,3 % av total gitt dose. QS6+QS6 representerte 6,45 % til 9,46 %, mens QS10+QS10-C og IDE+IDE-C var nær 1 % eller mindre.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelig for disse populasjonene.

Pediatrik populasjon

Mens pediatrik erfaring i kliniske studier med LHON er begrenset til pasienter på 14 år og eldre, viste farmakokinetiske data fra farmakokinetiske populasjonsstudier, som omfattet pediatrike Friedreichs ataksi-pasienter i alderen 8 år og eldre, ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til idebenon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Povidon K25

Magnesiumstearat

Kolloidal silika

Tablettdrasjering

Makrogol 3350

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Titandioksid

Paraoransje (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite flasker av polyetylen med barnesikkert skrulokk av hvit polypropylen, som inneholder 180 tabletter.

6.4 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Marie-Curie Strasse 8

79539 Lörrach

Tyskland

Tlf.: +49 (0) 7621 1690 200.

Faks: +49 (0) 7621 1690 201.

E-post: office@santhera.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1020/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 12 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>For ytterligere å undersøke fordelene ved Raxone i behandlingen av LHON-pasienter, må MAH gjennomføre og presentere resultatene fra en ekstern, åpen intervensjonsstudie kontrollert mot behandlingsfri gren, for å vurdere effekt og sikkerhet av Raxone i behandlingen av LHON pasienter, inkludert langtidsbehandling.</p>	<p>Løpende rapporter skal presenteres samtidig med de årlige revurderinger.</p> <p>Forfallsdato for sluttrapport: 31. august 2020</p>
<p>For ytterligere å undersøke fordelene ved Raxone i behandlingen av LHON-pasienter, skal MAH opprettholde og utvide den historiske journalundersøkelsen av data om synsskarphet hos LHON-pasienter (Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) Historical Case Record Survey) for å tjene som den eksterne kontrollen for den åpne studien.</p>	<p>Løpende rapporter skal presenteres samtidig med de årlige revurderinger.</p> <p>Forfallsdato for sluttrapport: 31. august 2020</p>
<p>PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For ytterligere å undersøke fordelene ved Raxone i behandlingen av LHON-pasienter, skal MAH generere data basert på en godkjent protokoll fra et register for legemiddeleksponering hos pasienter forskrevet Raxone for behandling av LHON i klinisk praksis. Registeret skal også brukes til å generere data om langtidseffekten.</p>	<p>Rapporter skal presenteres samtidig med de årlige revurderinger.</p>
<p>MAH skal følge opp pasienter i det eksisterende utvidet tilgangsprogrammet (Expanded Access Programme) og sende inn de endelige resultatene.</p>	<p>Løpende rapporter skal presenteres samtidig med de årlige revurderinger.</p> <p>Forfallsdato for sluttrapport: 31. august 2019</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG / HDPE-FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Raxone 150 mg filmdrasjerte tabletter
idebenon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idebenon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og paraoransje (E110). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1020/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Raxone 150 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Raxone 150 mg filmdrasjerte tabletter idebenon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Raxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Raxone
3. Hvordan du bruker Raxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Raxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Raxone er og hva det brukes mot

Raxone inneholder et stoff kalt idebenon.

Idebenon brukes til å behandle nedsatt syn hos voksne og ungdommer med en øyesykdom som heter Lebers hereditære optikusnevropati (LHON).

- Denne øyelidelsen er arvelig – det vil si at den går igjen i familier.
- Den forårsakes av et problem med genene dine (kalt en «genetisk mutasjon») som påvirker cellene i øyets evne til å produsere energien de trenger for å fungere som de skal, slik at de blir inaktive.
- LHON kan føre til synstap på grunn av inaktivitet i cellene som er ansvarlig for synsevnen.

Behandling med Raxone kan gjenopprette cellenes evne til å produsere energi og slik la inaktive øyeceller fungere igjen. Dette kan føre til en forbedring i synstap.

2. Hva du må vite før du bruker Raxone

Bruk ikke Raxone:

- dersom du er allergisk overfor idebenon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Raxone dersom:

- du har blod-, lever- eller nyreproblemer.

Endring i urinfarge

Raxone kan føre til at urinen din blir rustbrun. Denne fargeendringen er ufarlig – og betyr ikke at behandlingen din må endres. Imidlertid kan fargeendringen bety at du har nyre- eller blæreproblemer.

- Gi beskjed til legen din dersom urinen din skifter farge.
- Legen kan så ta en urinprøve for å sikre at fargeendringen ikke skjuler andre problemer.

Tester

Legen din vil sjekke synet ditt før du begynner å bruke dette legemidlet og jevnlig mens du bruker det.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn fordi det ikke er kjent om Raxone er trygt eller fungerer hos pasienter under 12 år.

Andre legemidler og Raxone

Noen legemidler kan reagere med Raxone. Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, og da særlig legemidler:

- til behandling av søvnløshet (midazolam, triazolam)
- til senking av kolesterolnivået eller forebygging av hjerte- og karsykdom (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- antihistaminer til behandling av allergi (astemizol, mizolastin, terfenadin)
- til behandling av høyt blodtrykk og brystsmertor (bepridil, nisoldipin, ranolazin)
- til behandling av halsbrann (cisaprid)
- til behandling av atrieflimmer (dofetilid)
- til behandling av opioidavhengighet (levacetylmadol)
- til behandling av muskel- og tale-tics forbundet med Tourettes syndrom (pimozid)
- til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (kinidin)
- antipsykotika (sertindol)
- til behandling av migrene (dihydroergotamin, ergotamin, eletriptan)
- til å kontrollere overdreven blødning etter fødsel (ergometrin, metylergometrin).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Legen din vil kun foreskrive Raxone til deg hvis fordelene ved behandlingen er større enn risikoen for det ufødte barnet.
- Raxone kan utskilles i morsmelken. Hvis du ammer, vil du og legen din diskutere om du skal slutte å amme eller slutte å ta medisinen. Nyttan av amming for barnet og nyttan av behandling for deg må tas med i betraktning.

Kjøring og bruk av maskiner

Raxone forventes ikke å påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Raxone inneholder laktose og paraoransje (E110)

- Raxone inneholder laktose (en type sukker). Hvis legen din har fortalt deg at du har laktoseintoleranse, eller at du ikke tåler eller kan fordøye visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Raxone inneholder et fargestoff kalt paraoransje (E110). Dette kan utløse allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Raxone

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal tas

Den anbefalte dosen er 2 tabletter tre ganger om dagen – altså totalt 6 tabletter per dag.

Hvordan legemidlet tas

- Ta tablettene med mat – dette gjør at mer av legemidlet går fra magen og inn i blodet ditt.
- Svelg tablettene hele med et glass drikke.

- Du skal ikke knuse eller tygge tablettene.
- Ta tablettene på samme tidspunkt hver dag. For eksempel om morgenen med frokost, med lunsj midt på dagen og med middagen om kvelden.

Dersom du tar for mye av Raxone

Hvis du tar for mye Raxone, skal du ta kontakt med legen din med en gang.

Dersom du har glemt å ta Raxone

Hvis du glemmer en dose, skal du hoppe over denne. Ta den neste dosen på det vanlige tidspunktet. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Raxone

Snakk med legen din før du avbryter behandlingen med dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- nasofaryngitt (forkjølelse)
- hoste

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré (lett til moderat, krever vanligvis ikke behandlingsavbrudd)
- ryggsmerte

Ikke kjent hyppighet (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- bronkitt
- endringer i blodprøveresultater: Lavt nivå av hvite blodceller, lavt nivå av røde blodceller, eller lavt nivå av blodplater
- forhøyet kolesterol eller fett i blodet – vises på prøver
- anfall, forvirring, ser eller hører ting som ikke er virkelige (hallusinasjoner), opphisselse, ukontrollerte bevegelser, en tendens til å fantasere, svimmelhet, hodepine, rastløshet, slapphet
- kvalme, oppkast, tap av matlyst, magesmerter
- høye nivåer av enkelte leverenzymer i kroppen hvilket betyr at man har leverproblemer – vises på prøver; høyt nivå av bilirubin – dette kan gjøre at huden din og det hvite i øynene ser gult ut, hepatitt
- utslett, kløe
- smerte i armer/ben
- høyt nivå av nitrogen i blodet – vises på prøver og ved endring i urinfarge
- generell uvelhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Raxone

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Raxone

- Virkestoffet er idebenon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idebenon.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon K25, magnesiumstearat og kolloidal silika.
Tablettdrasjering: Makrogol, poly(vinylalkohol), talkum, titandioksid, paraoransje (E110).

Hvordan Raxone ser ut og innholdet i pakningen

- Raxone filmdrasjerte tabletter er oransje, runde tabletter med 10 mm diameter, preget på den ene siden med '150' og Santhera-logoen på den andre siden.
- Raxone leveres i hvite plastflasker. Hver flaske inneholder 180 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne koblinger til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT
AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES
AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).