

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raxone 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 46 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,23 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange, runde, bikonvexe Filmtablette mit 10 mm Durchmesser, mit eingraviertem Santhera-Logo auf einer Seite und eingravierter Kennzeichnung „150“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Raxone wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) (siehe Abschnitt 5.1) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen in der Behandlung von LHON erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 900 mg Idebenon pro Tag (300 mg, dreimal täglich).

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine kontinuierliche Behandlung mit Idebenon über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es sind keine spezifischen Dosisanpassungen für die Behandlung von LHON bei älteren Patienten erforderlich.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Bei der Behandlung von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Raxone bei LHON-Patienten unter zwölf Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Raxone Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt oder gekaut werden. Raxone sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, da durch Nahrung die Bioverfügbarkeit von Idebenon erhöht wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Patienten sollten gemäß lokaler klinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Für diese Patientengruppen liegen keine Daten vor. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen Raxone verschrieben werden soll.

Chromurie

Die Metaboliten von Idebenon weisen eine Färbung auf und können zu Chromurie, also zu einer rötlich-braunen Verfärbung des Urins, führen. Hierbei handelt es sich um einen harmlosen Effekt, der nicht mit Hämaturie in Zusammenhang steht und keine Anpassung der Dosis bzw. keinen Behandlungsabbruch erforderlich macht. Es ist Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass durch die Chromurie keine auf andere Gründe zurückzuführenden farblichen Veränderungen (z. B. Erkrankungen der Nieren oder des Blutes) verschleiert werden.

Lactose

Raxone enthält Lactose. Patienten mit den seltenen hereditären Erkrankungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Raxone nicht einnehmen.

Gelborange S

Raxone enthält Gelborange S (E110), das Allergien auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anhand von Daten aus *In-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Idebenon und sein Metabolit QS10 bei klinisch relevanten Konzentrationen von Idebenon oder QS10 keine systemische Hemmung der

Cytochrom P450-Isoformen CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 bewirken. Darüber hinaus konnte keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 beobachtet werden.

In vivo ist Idebenon ein schwacher CYP3A4-Hemmer. Die Ergebnisse einer Arzneimittelinteraktionsstudie mit 32 gesunden Probanden zeigen, dass sich der Metabolismus des CYP3A4-Substrats Midazolam am ersten Tag einer oralen Anwendung von Idebenon in einer Dosis von 3 x 300 mg/d nicht veränderte, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Nach wiederholter Gabe nahm die C_{max} von Midazolam um 28 %, die AUC um 34 % zu, wenn Midazolam in Kombination mit 3 x 300 mg/d Idebenon verabreicht wurde.

CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus oder Ergotalkaloide wie Ergotamin und Dihydroergotamin) sollten daher bei Patienten, die Idebenon erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Idebenon hemmt möglicherweise das P-Glykoprotein (P-gp), was zu einer gesteigerten Exposition führen kann, beispielsweise gegenüber Dabigatranetexilat, Digoxin oder Aliskiren. *In vitro* ist Idebenon kein Substrat für P-gp.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Idebenon bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Idebenon sollte bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft wahrscheinlich ist, nur angewendet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass der Nutzen der therapeutischen Wirkung gegenüber potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Durch Studien an Ratten wurde gezeigt, dass Idebenon in die Muttermilch übergeht. Daher muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung abzusetzen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen einer Exposition gegenüber Idebenon auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Raxone hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Idebenon sind leichte bis mittelschwere Diarrhö (die in der Regel kein Absetzen der Behandlung erforderlich macht), Nasopharyngitis, Husten und Rückenschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien bei LHON-Patienten hervorgehen oder nach der Markteinführung bei anderen Indikationen gemeldet wurden, sind nachstehend tabellarisch aufgelistet. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse | Bevorzugte Bezeichnung | Häufigkeit |
|--|--|-------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Nasopharyngitis | Sehr häufig |
| | Bronchitis | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Agranulozytose, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie | Nicht bekannt |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Cholesterin im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut erhöht | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Krampfanfälle, Delirium, Halluzinationen, Agitation, Dyskinesie, Hyperkinesie, Poriomanie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ruhelosigkeit, Stupor | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö | Häufig |
| | Nausea, Erbrechen, Anorexie, Dyspepsie | Nicht bekannt |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Hepatitis | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Ausschlag, Pruritus | Nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Rückenschmerzen | Häufig |
| | Schmerzen in den Gliedmaßen | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Azotämie, Chromurie | Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Unwohlsein | Nicht bekannt |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der RHODOS-Studie wurde über keine Überdosierungen berichtet. In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 2250 mg/Tag verabreicht, wobei ein Sicherheitsprofil ermittelt wurde, das mit dem in Abschnitt 4.8 berichteten übereinstimmt.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Idebenon. Falls nötig sollte eine unterstützende symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Andere Psychostimulantien und Nootropika; ATC-Code: N06BX13

Idebenon, ein kurzkettiges Benzochinon, ist ein Antioxidans, von dem angenommen wird, dass es Elektronen direkt an den Komplex III der mitochondrialen Elektronentransportkette (Atmungskette) überträgt und somit Komplex I umgeht und die Gewinnung von zellulärer Energie (ATP) unter experimentellen Bedingungen eines Komplex-I-Defekts wiederherstellen kann. In ähnlicher Weise kann Idebenon bei LHON Elektronen direkt an den Komplex III der Elektronentransportkette übertragen und somit Komplex I, der von allen drei primären LHON verursachenden mtDNA-Mutationen betroffen ist, umgehen und die ATP-Gewinnung in den Zellen wiederherstellen.

Möglicherweise kann Idebenon gemäß diesem biochemischen Wirkmechanismus lebensfähige, jedoch inaktive retinale Ganglienzellen (RGCs) bei Patienten mit LHON reaktivieren. Abhängig von der seit Einsetzen der Symptome verstrichenen Zeit und dem Anteil der bereits betroffenen RGCs kann Idebenon zur Wiederherstellung der Sehkraft bei Patienten mit Verlust der Sehfähigkeit beitragen.

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit dem Namen RHODOS untersucht.

Insgesamt 85 LHON-Patienten im Alter von 14-66 Jahren mit einer beliebigen der drei primären mtDNA-Mutationen (G11778A, G3460A oder T14484C) und einer Krankheitsdauer von maximal fünf Jahren wurden in die RHODOS-Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 24 Wochen (sechs Monaten) entweder 900 mg Raxone pro Tag oder Placebo. Raxone wurde in drei täglichen Dosen zu je 300 mg zusammen mit den Mahlzeiten verabreicht.

Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe („Visual Acuity“, VA)“ war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe vom Studienbeginn bis zu Woche 24, bestimmt anhand von ETDRS-Tafeln. Der wichtigste sekundäre Endpunkt „Veränderung der besten Sehschärfe“ wurde gemessen an der Veränderung der besten Sehschärfe entweder im linken oder im rechten Auge zwischen Studienbeginn und Woche 24 (Tabelle 1).

Tabelle 1: RHODOS: Beste Verbesserung der Sehschärfe und Veränderung der besten Sehschärfe vom Studienbeginn bis Woche 24

| Endpunkt (ITT) | Raxone (N=53) | Placebo (N=29) |
|---|--|-----------------------|
| Primärer Endpunkt: Beste Verbesserung der Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI) | logMAR -0,135 ± 0,041 | logMAR -0,071 ± 0,053 |
| | logMAR -0,064, 3 Buchstaben (-0,184; 0,055) p=0,291 | |
| Wichtigster sekundärer Endpunkt Veränderung der besten Sehschärfe (Mittelwert ± Standardfehler; 95%-KI) | logMAR -0,035 ± 0,046 | logMAR -0,085 ± 0,060 |
| | logMAR -0,120, 6 Buchstaben (-0,255; 0,014) p=0,078 | |

Analyse gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen

Ein Patient in der Placebogruppe wurde zum Studienbeginn mit einer anhaltenden, spontanen Verbesserung der Sehkraft vorstellig. Der Ausschluss dieses Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor wie in der ITT-Population; wie erwartet war der Unterschied zwischen dem Idebenon- und dem Placeboarm geringfügig größer.

Mittels einer vorab festgelegten Analyse im Rahmen der RHODOS-Studie wurde der Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe von $\leq 0,5$ logMAR in einem Auge zu Studienbeginn bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe auf $\geq 1,0$ logMAR verschlechterte. In dieser kleinen Patientenuntergruppe

(n=8) verschlechterte sich bei 0 von 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe der Wert auf $\geq 1,0$ logMAR, während 2 von 2 Patienten in der Placebogruppe eine solche Verschlechterung aufwiesen.

In einer im Anschluss an RHODOS durchgeführten Beobachtungsstudie mit einmaliger Studienvisite konnte anhand von Untersuchungen bei 58 Patienten, die im Durchschnitt 131 Wochen nach Absetzen der Behandlung durchgeführt wurden, gezeigt werden, dass die Wirkung von Raxone möglicherweise aufrechterhalten werden kann.

Im Rahmen von RHODOS wurde eine Post-hoc-Responderanalyse durchgeführt, in der der Anteil von Patienten ermittelt wurde, bei denen in mindestens einem Auge gegenüber dem Studienbeginn eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe erreicht wurde, die entweder definiert wurde als: (1) Verbesserung der Sehschärfe vom Unvermögen, einen einzelnen Buchstaben zu lesen, zur Fähigkeit, mindestens 5 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel zu lesen, oder (2) Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt und enthalten stützende Daten von 62 LHON-Patienten, die Raxone im Rahmen eines Programms für erweiterten Zugang („Expanded Access Programme“, EAP) erhielten, sowie von 94 unbehandelten Patienten in einer Fallstudienhebung („Case Record Survey“, CRS).

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Sehschärfe 6 Monate nach Studienbeginn

| RHODOS (ITT) | RHODOS Raxone (N=53) | RHODOS Placebo (N=29) |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Responder (N, %) | 16 (30,2 %) | 3 (10,3 %) |
| EAP und CRS | EAP-Raxone (N=62) | CRS-unbehandelt (N=94) |
| Responder (N, %) | 19 (30,6 %) | 18 (19,1 %) |

Im EAP erhöhte sich die Anzahl der Responder mit der Behandlungsdauer, von 19 von 62 Patienten (30,6 %) nach 6 Monaten auf 17 von 47 Patienten (36,2 %) nach 12 Monaten.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen von klinischen Studien zur Friedreich-Ataxie erhielten 32 Patienten im Alter von 8 bis 11 Jahren und 91 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 42 Monate lang Idebenon in einer Dosierung von ≥ 900 mg/Tag.

Im Rahmen der RHODOS-Studie und des EAP bei Patienten mit LHON erhielten insgesamt 3 Patienten im Alter von 9 bis 11 Jahren und 27 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 33 Monate lang Idebenon in einer Dosierung von 900 mg/Tag.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Idebenon wird durch Nahrung etwa um das 5- bis 7-Fache erhöht; daher sollte Raxone stets mit Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sollten nicht zerteilt oder gekaut werden.

Nach Einnahme von Raxone wird Idebenon schnell resorbiert. Bei wiederholter Dosierung werden maximale Plasmakonzentrationen von Idebenon im Durchschnitt innerhalb von einer Stunde erreicht (Median: 0,67 Stunden; Bereich: 0,33-2,00 Stunden). In Phase-I-Studien zur Pharmakokinetik wurde

ein proportionaler Anstieg der Plasmakonzentrationen von Idebenon bei Dosierungen von 150 mg bis 1050 mg beobachtet. Weder bei Idebenon noch bei seinen Metaboliten konnte eine zeitabhängige Pharmakokinetik beobachtet werden.

Verteilung

Anhand experimenteller Daten konnte gezeigt werden, dass Idebenon die Blut-Hirn-Schranke überwindet und in signifikanten Konzentrationen im Hirngewebe verteilt wird. Nach oraler Verabreichung sind pharmakologisch relevante Konzentrationen von Idebenon im Kammerwasser des Auges nachweisbar.

Biotransformation

Die Verstoffwechslung erfolgt über eine oxidative Verkürzung der Seitenkette und durch Reduktion des Chinonrings sowie durch Konjugation zu Glucuroniden und Sulfaten. Idebenon weist einen hohen First-Pass-Metabolismus auf, was in Konjugaten von Idebenon (Glucuronide und Sulfate (IDE-C)) und den Phase-I-Metaboliten QS10, QS6 und QS4 sowie deren entsprechenden Phase-II-Metaboliten (Glucuronide und Sulfate (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)) resultiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind IDE-C und QS4+QS4-C.

Elimination

Aufgrund des hohen First-Pass-Effekts waren die Idebenon-Plasmakonzentrationen im Allgemeinen nach Einnahme von 750 mg Raxone, angewendet entweder als orale Einzeldosis oder nach wiederholter Dosierung dreimal täglich über 14 Tage, nur bis zu 6 Stunden lang messbar. Die Substanz wird hauptsächlich über den Stoffwechsel eliminiert, wobei der Großteil der Dosis in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden wird. Nach einmaliger oder wiederholter oraler Anwendung von 750 mg Raxone waren QS4+QS4-C die im Urin in der höchsten Konzentration nachweisbaren Metaboliten von Idebenon; auf sie entfielen im Durchschnitt zwischen 49,3 % und 68,3 % der verabreichten Gesamtdosis. 6,45 % bis 9,46 % entfielen auf QS6+QS6, wobei nur 1 % oder weniger auf QS10+QS10-C und IDE+IDE-C entfielen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Für diese Patientengruppen liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Zwar sind die Erfahrungen aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LHON auf Patienten ab einem Alter von 14 Jahren beschränkt, pharmakokinetische Daten aus populationsbezogenen Studien zur Pharmakokinetik, die Kinder und Jugendliche mit Friedreich-Ataxie ab einem Alter von 8 Jahren einschlossen, zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Idebenon.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K25
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Macrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid
Gelborange S FCF (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit manipulations- und kindersicherer weißer Drehverschlusskappe aus Polypropylen mit 180 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1020/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 12 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| Zur weiteren Untersuchung des Nutzens von Raxone bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine externe, kontrollierte, unverblindete, interventionelle Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Raxone zur Behandlung von LHON-Patienten, einschließlich bei langfristiger Behandlung, durchführen und die Ergebnisse vorlegen. | Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31. August 2020 |
| Zur weiteren Untersuchung des Nutzens von Raxone bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die in der Vergangenheit bereits eingeleitete Fallstudienhebung zur Sammlung von Daten zur Sehschärfe von Patienten mit LHON zum Zwecke einer externen Kontrolle der unverblindeten Studie beibehalten und weiterführen. | Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31. August 2020 |
| Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Raxone bei der Behandlung von Patienten mit LHON muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten basierend auf einem vereinbarten Protokoll aus einem Register zur Arzneimittelexposition über Patienten erheben, denen Raxone zur Behandlung von LHON in der klinischen Praxis verschrieben wurde. Das Register sollte außerdem zur Erhebung von Daten zur langfristigen Wirksamkeit verwendet werden. | Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Berichte vorzulegen. |
| Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Nachbeobachtung der Patienten im bereits laufenden Programm für erweiterten Zugang („Expanded Access Programme“) durchführen und die abschließenden Ergebnisse vorlegen. | Jeweils zur jährlichen Neubewertung sind Zwischenberichte vorzulegen. Fälligkeitsdatum des Abschlussberichts: 31. August 2019 |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETT AUF DEM UMKARTON/DER HDPE-FLASCHE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raxone 150 mg Filmtabletten
Idebenon

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1020/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Raxone 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Raxone 150 mg Filmtabletten Idebenon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Raxone und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Raxone beachten?
3. Wie ist Raxone einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Raxone aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Raxone und wofür wird es angewendet?

Raxone enthält einen Wirkstoff, der Idebenon genannt wird.

Idebenon wird zur Behandlung von Sehstörungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Erkrankung der Augen angewendet, die Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie (LHON) genannt wird.

- Diese Augenerkrankung ist erblich bedingt – das heißt, sie wird innerhalb der Familie weitergegeben.
- Sie wird durch eine Störung Ihrer Gene (eine sogenannte „genetische Mutation“) hervorgerufen, die die Fähigkeit der Zellen im Auge beeinträchtigt, die Energie zu produzieren, die sie für eine normale Funktion benötigen; dies führt dazu, dass diese Zellen inaktiv werden.
- LHON kann aufgrund der Inaktivität der für das Sehen zuständigen Zellen zum Verlust des Augenlichts führen.

Die Behandlung mit Raxone kann die Fähigkeit der Zellen, Energie zu produzieren, wiederherstellen, und inaktiven Zellen somit ermöglichen, wieder zu funktionieren. Dadurch kann ein Teil der verlorenen Sehkraft wiederhergestellt werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Raxone beachten?

Raxone darf nicht eingenommen werden:

- Wenn Sie allergisch gegen Idebenon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, bevor Sie Raxone einnehmen:

- Wenn Sie an Problemen mit dem Blut, der Leber oder den Nieren leiden.

Verfärbung des Urins

Raxone kann zu einer rötlich-braunen Verfärbung Ihres Urins führen. Diese Verfärbung ist harmlos – sie bedeutet nicht, dass Ihre Behandlung geändert werden muss. Die Verfärbung könnte jedoch bedeuten, dass Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Blase haben.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich Ihr Urin verfärbt.
- Er wird möglicherweise einen Urintest durchführen, um sicherzustellen, dass die Verfärbung keine anderen Probleme verschleiert.

Tests

Ihr Arzt wird Ihr Sehvermögen vor Beginn Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel und anschließend bei regelmäßigen Besuchen während Ihrer Behandlung untersuchen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob Raxone bei Patienten unter zwölf Jahren sicher oder wirksam ist.

Einnahme von Raxone zusammen mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel weisen möglicherweise eine Wechselwirkung mit Raxone auf. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere, wenn es sich um folgende Arzneimittel handelt:

- Antihistaminika zur Behandlung von Allergien (Astemizol, Terfenadin)
- zur Behandlung von Sodbrennen (Cisaprid)
- zur Behandlung von Tic-Störungen im Zusammenhang mit einem Tourette-Syndrom, die die Muskeln und die Sprache betreffen (Pimozid)
- zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Chinidin)
- zur Behandlung von Migräne (Dihydroergotamin, Ergotamin)
- Schlaf erzeugende Mittel im Rahmen einer Narkose (sog. Anästhetika, Alfentanil)
- zur Behandlung von Entzündungen bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis (Ciclosporin)
- zur Vorbeugung gegen eine Abstoßung nach Organtransplantation (Sirolimus, Tacrolimus)
- zur Behandlung von starken Schmerzen (sog. Opiate, Fentanyl)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- Ihr Arzt wird Ihnen Raxone nur verschreiben, wenn der Nutzen der Behandlung gegenüber den Risiken für das ungeborene Kind überwiegt.
- Raxone kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Einnahme des Arzneimittels beenden sollen. Hierbei werden der Nutzen des Stillens für das Kind sowie der Nutzen des Arzneimittels für Sie berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Raxone Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Raxone enthält Lactose und Gelborange S (E110).

- Raxone enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie unter einer Laktoseintoleranz leiden oder einige Zuckerformen nicht vertragen oder verdauen können.
- Raxone enthält einen Farbstoff mit der Bezeichnung „Gelborange S“ (auch E110 genannt). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen.

3. Wie ist Raxone einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten dreimal täglich (insgesamt 6 Tabletten pro Tag).

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie die Tabletten zusammen mit Nahrung ein – dadurch gelangt ein größerer Teil des Arzneimittels von Ihrem Magen in Ihren Blutkreislauf.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Flüssigkeit.
- Die Tabletten nicht zerteilen oder kauen.
- Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag zur selben Tageszeit ein, z. B. morgens zum Frühstück, mittags zum Mittagessen und abends zum Abendessen.

Wenn Sie eine größere Menge von Raxone eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Raxone eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Raxone vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, lassen Sie die versäumte Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Raxone abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann folgende Nebenwirkungen haben:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Nasopharyngitis (Erkältung)
- Husten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall (leicht bis mittelschwer; erfordert in der Regel kein Absetzen der Behandlung)
- Rückenschmerzen

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Bronchitis
- Veränderungen der Werte von Bluttests: niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, niedrige Anzahl roter Blutkörperchen, niedrige Anzahl an Blutplättchen
- durch Tests nachgewiesene erhöhte Cholesterin- bzw. Fettwerte im Blut
- Anfälle, Verwirrung, Sehen oder Hören von Dingen, die in Wirklichkeit nicht da sind (Halluzinationen), Gefühl der Erregung, Bewegungen, die Sie nicht kontrollieren können, Neigung zum Umherirren, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ruhelosigkeit, Energiemangel
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen

- durch Tests nachgewiesene hohe Konzentrationen bestimmter Leberenzyme im Körper, die auf Leberprobleme hindeuten können, hohe Konzentrationen des sogenannten „Bilirubins“, die eine Gelbfärbung Ihrer Haut und des Weißen Ihrer Augen hervorrufen können, Hepatitis
- Ausschlag, Juckreiz
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- in Tests nachgewiesene hohe Stickstoffkonzentrationen im Blut, Verfärbung des Urins
- allgemeines Unwohlsein

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Raxone aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „EXP“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Raxone enthält

- Der Wirkstoff ist: Idebenon. 1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K25, Magnesiumstearat und hochdisperses Siliciumdioxid.
Filmüberzug: Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid, Gelborange S (E110).

Wie Raxone aussieht und Inhalt der Packung

- Raxone Filmtabletten sind orange, runde Tabletten mit 10 mm Durchmesser, eingraviertem Santhera-Logo auf einer Seite und eingravierter Kennzeichnung „150“ auf der anderen Seite.
- Raxone ist in weißen Kunststoffflaschen erhältlich. Jede Flasche enthält 180 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.