

**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 FCF (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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 Indikasjon

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*

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon er ikke undersøkt. 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

Pasienter 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 kromaturien ikke skjuler fargeendringer av andre årsaker (f.eks. nyre- eller blodsykdommer).

### Laktose

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

### Paraoransje

Raxone inneholder paraoransje (E 110) som kan føre til allergiske reaksjoner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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 *in vivo* er en svak hemmer av CYP3A4. Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie hos 32 friske frivillige indikerer at på den første dagen med oral administrasjon av 300 mg idebenon tre ganger daglig, ble ikke metabolismen av midazolam, et CYP3A4-substrat, endret når begge legemidlene ble administrert samtidig. Etter gjentatt administrasjon økte  $C_{max}$  og AUC for midazolam med henholdsvis 28 % og 34 % når midazolam ble administrert i kombinasjon med 300 mg idebenon tre ganger daglig. CYP3A4-substrater med kjent smal terapeutisk indeks, for eksempel alfentanil, astemizol, terfenadin, cisaprid, ciklosporin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter som får idebenon.

Idebenon kan hemme P-glykoprotein (P-gp) med mulig økt eksponering for f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin eller aliskiren. Disse legemidlene må gis med forsiktighet til pasienter som får idebenon. Idebenon er ikke et substrat for P-gp *in vitro*.

#### 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 eller fertile kvinner som har stor sannsynlighet for å bli gravide, hvis nyttevirkningen klart oppveier enhver potensiell risiko.

##### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av idebenon i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Raxone skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

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

##### Bivirkningstabell

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).

<b>Organklassesystem</b>	<b>Foretrukket betegnelse</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse 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, stupor	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Svært vanlige

<b>Organklasser</b>	<b>Foretrukket betegnelse</b>	<b>Frekvens</b>
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	Ryggsmerter	Vanlige
	Smerter 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 hensiktsmessig symptomatisk behandling.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Andre psykostimulantia og nootropika, ATC-kode: N06BX13

#### Virkningsmekanisme

Idebenon, et kortkjedet benzokinon, er en antioksidant 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 gangliaceller (RGC-er) hos LHON-pasienter. Avhengig av forløpt tid siden symptomdebut og andelen RGC-er som allerede er berørt, kan idebenon fremme gjenoprettelse av synet hos pasienter som opplever synstap.

## Klinisk effekt og sikkerhet

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 i alderen 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 doser på 300 mg daglig, alle til måltider.

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.

\*logMAR - logaritmen av minste oppløsningsvinkel (Minimum Angle of Resolution)

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 ett enkeltbesøks observasjonsoppfølgingsstudie av RHODOS, viste VA-vurderinger fra 58 pasienter oppnådd 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 støttende data 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 8–11 år og 91 pasienter i alderen 12–17 år  $\geq$  900 mg/dag av idebenon i opptil 42 måneder.

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

Dette legemidlet har 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 5–7 ganger, og Raxone bør derfor alltid tas sammen med mat. Tablettene skal ikke deles eller tygges.

Idebenon absorberes raskt etter oral administrasjon av Raxone. Ved gjentatt dosering vil maksimal plasmakonsentrasjon av idebenon nås i gjennomsnitt i løpet av en time (median 0,67 t, område: 0,33-2,00 t).

### Distribusjon

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

### 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.

### Linearitet/ikke-linearitet

I farmakokinetiske fase I-studier ble det observert proporsjonal økning av plasmakonsentrasjon av idebenon for doser fra 150 mg til 1050 mg. Verken idebenon eller metabolittene av det viste tidsavhengig farmakokinetikk.

## Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelig for disse populasjonene.

## Pediatrik populasjon

Pediatrik erfaring fra kliniske studier med LHON er begrenset til pasienter i alderen 14 år og eldre. Imidlertid 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 utviklingstoksitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysskarmellosenatrium

Povidon K25

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal, vannfri

#### Tablettdrasjering

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioksid

Paraoransje (E 110)

### **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 høydensitetspolyetylen med barnesikkert skrulokk av hvit polypropylen med forsegling, som inneholder 180 filmdrasjerte 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](mailto:office@santhera.com)

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1020/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2015  
Dato for 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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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).

## **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 godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
<p>For ytterligere å undersøke fordelene ved Raxone i behandlingen av LHON-pasienter, må innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og presentere resultatene fra en ekstern, åpen intervensjonsstudie kontrollert mot behandlingstidspunkt, 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. Forfallsdato for sluttrapport: 31. august 2021</p>
<p>PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For ytterligere å undersøke fordelene ved Raxone i behandlingen av LHON-pasienter, skal innehaver av markedsføringstillatelsen 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 årlig revurdering.</p>

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
KARTONGER / 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 FCF (E 110). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral 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 UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Raxone 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identiteten

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

Ikke relevant for indre emballasje.



## **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.
- Spør lege, eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 virkestoff 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 evnen celler i øyet har til å produsere energien de trenger for å fungere som de skal. Dermed blir disse cellene inaktive.
- LHON kan føre til synstap på grunn av inaktivitet i cellene som er ansvarlige 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 viss 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**

Snakk 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 – det 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 ta en urinprøve for å forsikre 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 av 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. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, og da særlig følgende legemidler:

- antihistaminer til behandling av allergi (astemizol, terfenadin)
- til behandling av halsbrann (cisaprid)
- til behandling av muskel- og tale-tics forbundet med Tourettes syndrom (pimozid)
- til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (kinidin)
- til behandling av migrene (dihydroergotamin, ergotamin)
- til å få deg til å sovne, kalt "anestesimidler" (alfentanil)
- til å behandle betennelse ved revmatoid artritt og psoriasis (ciklosporin)
- til å forebygge avstøting av organtransplantat (sirolimus, takrolimus)
- til å behandle sterke smerter, kalt "opioider" (fentanyl)

### **Graviditet og amming**

Snakk 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 legemidlet. Nyttens av amming for barnet og nyttens 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 (E 110)**

- Raxone inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.
- Raxone inneholder et fargestoff kalt paraoransje (E 110). Dette kan forårsake allergiske reaksjoner.

## **3. Hvordan du bruker Raxone**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen 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 – dette er 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 skal ikke ta dobbel 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 oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- nasofaryngitt (forkjølelse)
- hoste

**Vanlige** (kan oppstå hos 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, se eller høre ting som ikke er virkelige (hallusinasjoner), opphisselse, ukontrollerte bevegelser, en tendens til formålsløs vandring, svimmelhet, hodepine, rastløshet, omtåket tilstand og ute av stand til å handle eller tenke normalt
- kvalme, oppkast, tap av matlyst, problemer med fordøyelsen
- høye nivåer av enkelte leverenzymmer 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
- smerter 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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 er den siste dagen i den angitte 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 vannfri silika.  
Tablettdrasjering: Makrogol, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid, paraoransje (E 110).

### **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 har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

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 lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

## **Vedlegg IV**

### **Grunnlag for en ytterligere fornyelse**

## Grunnlag for en ytterligere fornyelse

Basert på de data som har blitt tilgjengelige siden den innledende markedsføringstillatelsen (MA) ble gitt, er CHMPs vurdering at nytte-/risikoforholdet for Raxone fortsatt er positivt, men anbefalte å kreve en ytterligere femårig fornyelse siden to viktige SOB-er må oppfylles med denne MA-en på særskilt grunnlag:

To SOB-er må oppfylles:

Nummer	Beskrivelse	Forfallsdato
SOB 015 (tidligere SOB-1)	<p>Åpen studie for å vurdere effekt og sikkerhet av Raxone hos LHON-pasienter (LEROS) (SNT-IV-005)</p> <p>Primært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– For å vurdere effekten av Raxone, sammenlignet med ingen behandling, når det gjelder å forbedre synsevnen eller forhindre den i å bli dårligere, hos pasienter behandlet med Raxone mindre enn 1 år etter at symptomene oppstår.</li> </ul> <p>Sekundært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– For å vurdere effekten av Raxone, sammenlignet med ingen behandling, når det gjelder å forbedre synsevnen eller forhindre den i å bli dårligere hos pasienter behandlet med Raxone mer enn 1 år etter at symptomene oppstår.</li> <li>– For å sammenligne effekten av Raxone når det gjelder å forbedre synsevnen eller forhindre den i å bli dårligere hos pasienter behandlet med Raxone mindre enn 1 år og mer enn 1 år etter at symptomene oppstår.</li> <li>– For å vurdere innvirkningen av mutasjon når det gjelder å forbedre synsevnen eller forhindre den i å bli dårligere hos LHON-pasienter behandlet med Raxone.</li> <li>– For å vurdere om effekten av Raxone endres etter hvor lang tid som går mellom tidspunktet symptomene oppstår og tidspunktet når behandlingen med Raxone innledes.</li> <li>– For å vurdere innvirkningen av varigheten av behandlingen med Raxone på endringer i visuell kapasitet hos LHON-pasienter.</li> <li>– For å vurdere sikkerheten ved langvarig behandling av LHON-pasienter med Raxone</li> </ul>	<p>Foreløpige rapporter skal leveres i årlige revurderinger</p> <p>Endelig studierapport: 31. august 2021 (skal sendes inn med den årlige revurderingen)</p>
SOB 003	<p>En ikke-intervensjonsstudie av klinisk erfaring hos pasienter foreskrevet Raxone for behandling av LHON</p> <p>Primært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– For å videre vurdere Raxones langsiktige sikkerhetsprofil ved behandling av LHON når brukt i rutinemessig klinisk praksis.</li> </ul> <p>Sekundært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– For å videre vurdere Raxones langsiktige effekt ved behandling av LHON når brukt i rutinemessig klinisk praksis.</li> <li>– For å kvantifisere behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger eller på grunn av manglende terapeutisk respons eller tap av respons.</li> <li>– For å videre forstå risikoen for unormale leverfunksjonstester og hepatitt (PASS-register SNT-IV-003) (PAROS)</li> </ul>	<p>Foreløpige rapporter og endelig studierapport skal sendes inn med årlige revurderinger</p>