

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 preging 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).

Data vedrørende kontinuerlig behandling med idebenon i inntil 24 måneder er tilgjengelig som en del av en naturhistorisk kontrollert åpen klinisk studie (se pkt. 5.1).

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 undersøkt. Men ingen spesifikke doseringsanbefalinger kan gis. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt lever-

eller nyrefunksjon, ettersom bivirkninger har resultert i midlertidig avbrudd eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

På grunn av manglende kliniske data, skal det utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk 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

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Raxone til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Bivirkninger er rapportert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, som har resultert i midlertidig avbrudd eller seponering av behandlingen.

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).

Organklasser	Foretrukket betegnelse	Frekvens
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

Organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Anfall, delirium, hallusinasjoner, agitasjon, dyskinesi, hyperkinesi, dromomani, svimmelhet, hodepine, rastløshet, stupor	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	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-, LEROS- og PAROS-studiene. 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 ganglieceller (RGC-er) hos LHON-pasienter. Avhengig av forløpt tid siden symptomdebut og andelen RGC-er som allerede er berørt, kan idebenon fremme gjenopprettelse 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). Langsiktig effekt og sikkerhet har blitt undersøkt i en åpen studie etter godkjenning (LEROS). Langtidssikkerhet har blitt undersøkt i en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring (PAROS).

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.

I LEROS ble totalt 199 LHON-pasienter registrert i den åpne studien. Over halvparten (112 [56,6 %]) hadde G11778A-mutasjonen, mens 34 (17,2 %) hadde T14484C-mutasjonen og 35 (17,7 %) hadde G3460A-mutasjonen. Gjennomsnittsalderen ved baseline var 34,2 år. Pasientene fikk 900 mg Raxone daglig i en periode på 24 måneder. Raxone ble gitt som 3 doser á 300 mg daglig, hver med et måltid.

Det primære endepunktet i LEROS var andelen øyne som oppnådde en klinisk relevant fordel (det vil si hvor det enten var en klinisk relevant restitusjon av VA fra baseline eller en klinisk relevant stabilisering) i måned 12 hos de pasientene som startet behandling med Raxone $\leq$ 1 år etter symptomdebut, sammenlignet med øynene til pasienter i en ekstern naturhistorisk kontrollgruppe. Klinisk relevant fordel ble observert i 42,3 % av øynene hos LEROS-pasienter, i motsetning til 20,7 % av øynene hos naturhistoriske pasienter. Klinisk representerer dette en relevant 104 % relativ forbedring sammenlignet med spontan klinisk relevant fordel som kan oppstå i øynene i den naturhistoriske kontrollgruppen. Den estimerte forskjellen mellom behandling og kontroll var statistisk signifikant (p-verdi 0,0020) i favør av Raxone med en odds ratio (OR) på 2,286 (95 % konfidensgrenser 1,352, 3,884).

Et av de sekundære endepunktene i LEROS var andelen øyne med klinisk relevant fordel hos pasienter behandlet med Raxone $>$ 1 år etter symptomdebut, med klinisk relevant restitusjon av VA fra baseline eller klinisk relevant stabilisering, der baseline VA bedre enn 1,0 logMAR ble opprettholdt i måned 12 sammenlignet med en ekstern naturhistorisk kontrollgruppe. Klinisk relevant fordel ble observert i 50,3 % av øynene hos LEROS-pasienter og i 38,6 % av øynene hos naturhistoriske pasienter. Forskjellen mellom de to gruppene var statistisk signifikant i favør av Raxone, som presenterte en p-verdi på 0,0087 og OR [95 % KI] på 1,925 [1,179, 3,173].

Totalt 198 pasienter mottok behandling med Raxone og ble inkludert i sikkerhetspopulasjonen. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i sikkerhetspopulasjonen var 589,17 dager (område: 1-806 dager), som tilsvarte en total eksponering på 319,39 personår. Totalt 154 (77,8 %) av pasientene fikk behandling i $>$ 12 måneder. Totalt 149 (75,3 %) pasienter gjennomgikk behandling ved $>$ 18 måneders tidsrammen. Ved $>$ 24 måneders tidsrammen var dette 106 (53,5 %). Totalt 154 (77,8 %) pasienter rapporterte nye bivirkninger av behandlingen. De rapporterte bivirkningene var hovedsakelig av mild eller moderat alvorlighetsgrad; 13 (6,6 %) pasienter som fikk behandling med Raxone rapporterte alvorlige bivirkninger. Førtini (24,7 %) pasienter rapporterte bivirkninger som ble ansett av utprøveren å være behandlingsrelaterte. Tjuesju (13,6 %) pasienter opplevde alvorlige bivirkninger og ti (5,1 %) hadde bivirkninger som førte til permanent seponering av studiebehandlingen. Ingen nye sikkerhetsproblemer har oppstått opp hos pasienter med LHON som er registrert i LEROS-studien.

PAROS var en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring designet for å samle longitudinelle sikkerhets- og effektdata i rutinemessige kliniske omgivelser hos pasienter foreskrevet Raxone for behandling av LHON. Denne studien ble utført ved 26 sentre i 6 europeiske land (Østerrike, Frankrike, Tyskland, Hellas, Italia og Nederland).

I den langsiktige sikkerhetsstudien PAROS fikk totalt 224 LHON-pasienter, med en medianalder på 32,2 år ved baseline, behandlinger med Raxone og ble inkludert i sikkerhetspopulasjonen. Over halvparten av pasientene (52,2 %) hadde G11778A-mutasjonen; 17,9 % hadde T14484C-mutasjonen, 14,3 % hadde G3460A-mutasjonen og 12,1 % hadde andre mutasjoner. Behandlingstiden for disse pasientene er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Behandlingstid (sikkerhetspopulasjon)

Behandlingstid	Idebenon-naive ved baseline	Ikke idebenon-naive ved baseline	Alle
N	39	185	224
Dag 1	39 (100,0 %)	185 (100,0 %)	224 (100,0 %)
≥6 måneder	35 (89,7 %)	173 (93,5 %)	208 (92,9 %)
≥12 måneder	30 (76,9 %)	156 (84,3 %)	186 (83,0 %)
≥18 måneder	20 (51,3 %)	118 (63,8 %)	138 (61,6 %)
≥24 måneder	14 (35,9 %)	93 (50,3 %)	107 (47,8 %)
≥30 måneder	8 (20,5 %)	68 (36,8 %)	76 (33,9 %)
≥36 måneder	8 (20,5 %)	54 (29,2 %)	62 (27,7 %)

Gjennomsnittlig eksponeringsvarighet er 765,4 dager (SD 432,6 dager)

Den langsiktige sikkerhetsprofilen til Raxone ved behandling av pasienter med LHON ble evaluert ved bruk under rutinemessig klinisk behandling.

Totalt 130 pasienter (58,0 % av sikkerhetspopulasjonen) rapporterte 382 akutte bivirkninger som følge av behandlingen. Elleve (4,9 %) pasienter rapporterte alvorlige bivirkninger. Femti (22,3 %) pasienter rapporterte 82 akutte bivirkninger som følge av behandlingen som av etterforskeren ble ansett for å være legemiddelrelaterte. Trettifire (15,2 %) pasienter hadde 39 akutte bivirkninger som følge av behandlingen som førte til seponering av Raxone-behandling. Tjuefem (11,2 %) pasienter opplevde 31 alvorlige akutte bivirkninger som følge av behandlingen.

Det var ett dødsfall i studien, hos en 81 år gammel mannlig pasient som døde av terminalt prostatakreft, som ble vurdert av etterforskeren som ikke-relatert til Raxone.

Ingen nye sikkerhetsproblemer er identifisert ved langtidsbehandling med Raxone hos pasienter med LHON når det brukes under forhold med rutinemessig klinisk behandling i PAROS-studien. Sikkerhetsprofilen til Raxone observert i PAROS var lik den fra en tidligere åpen studie (LEROS-studien).

Pediatrik populasjon

I kliniske studier av Friedreichs ataksi fikk 32 pasienter i alderen 8–11 år og 91 pasienter i alderen 12–17 år ≥ 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.

I PAROS ble bare ni pasienter under 14 år inkludert og fikk Raxone 900 mg/dag.

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.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk 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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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: 6.august 2020

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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning 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:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi årlige oppdateringer om all ny informasjon angående effekt og sikkerhet hos pasienter med Lebers hereditære optikusnevropati (LHON).	Årlig, samtidig med innsending av periodisk sikkerhetsoppdatering (når aktuelt)

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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. Nytt av amming for barnet og nytten 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.
Tablettedrasjering: 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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

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.