▼ 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 der eingravierten Kennzeichnung „150“ auf einer 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 Daten zur kontinuierlichen Behandlung mit Idebenon über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten im Rahmen einer kontrollierten unverblindeten klinischen Verlaufsstudie vor (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Es wurden Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Spezifische Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden. Bei der Behandlung von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da unerwünschte Ereignisse zu einer vorübergehenden Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung geführt haben (siehe Abschnitt 4.4).

Da keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen Raxone verschrieben werden soll. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde von unerwünschten Ereignissen berichtet, die zu einer vorübergehenden Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung geführt haben.

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 Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Raxone nicht einnehmen.

Gelborange S

Raxone enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen 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. Diese Arzneimittel sollten daher bei Patienten, die Idebenon erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. *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

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Idebenon in die Milch übergeht (zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Raxone verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Raxone zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 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 Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der Studien RHODOS, LEROS und PAROS 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

Wirkungsmechanismus

Idebenon, ein kurzkettiges Benzochinon, ist ein Antioxidans, von dem angenommen wird, dass es Elektronen direkt an den Komplex III der mitochondrialen Elektronentransportkette (Atmungskette) übertragen und somit Komplex I umgehen 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 Kom-

plex 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Idebenon bei Patienten mit LHON wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit dem Namen RHODOS untersucht. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer nach der Zulassung durchgeführten unverblindeten Studie (LEROS) untersucht. Die langfristige Sicherheit wurde in einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PAROS) 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 Dosen zu je 300 mg täglich 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.
*logMAR - Logarithmus des Mindestauflösungswinkels

Mittels einer vorab festgelegten Analyse im Rahmen der RHODOS-Studie wurde der Anteil der Patienten mit einer Sehschärfe von ≤ 0,5 logMAR in einem Auge zu Studienbeginn bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe auf ≥ 1,0 logMAR verschlechterte. In dieser kleinen Patientenuntergruppe (n=8) verschlechterte sich bei 0 von 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe der Wert auf ≥ 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 Fallstudienerhebung („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.

Insgesamt 199 LHON-Patienten wurden in die unverblindete Studie LEROS aufgenommen. Mehr als die Hälfte (112 [56,6 %]) zeigten die Mutation G11778A, während 34 (17,2 %) die Mutation T14484C und 35 (17,7 %) die Mutation G3460A aufwiesen. Das Durchschnittsalter zu Studienbeginn betrug 34,2 Jahre. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 24 Monaten 900 mg Raxone pro Tag. Raxone wurde in drei Dosen zu je 300 mg täglich zusammen mit Mahlzeiten gegeben.

Der primäre Endpunkt in LEROS war der Anteil der Augen, für die in Monat 12 ein klinisch relevanter Nutzen erzielt wurde (d. h. bei denen entweder eine klinisch relevante Erholung der Sehschärfe gegenüber Studienbeginn oder eine klinisch relevante Stabilisierung eintrat), bei den Patienten, die die Behandlung mit Raxone ≤ 1 Jahr nach Auftreten der Symptome begonnen hatten, im Vergleich zu den Augen von Patienten einer externen Verlaufskontrolle. Ein klinisch relevanter Nutzen wurde bei den Patienten in der LEROS-Studie bei 42,3 % der Augen beobachtet, verglichen mit 20,7 % der Augen von Patienten in der Verlaufskontrolle. Klinisch bedeutet dies eine relevante relative Verbesserung um 104 % im Vergleich zum spontanen klinisch relevanten Nutzen, der bei den Augen in der Verlaufskontrolle auftreten konnte. Der geschätzte Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe war statistisch signifikant (p-Wert 0,0020) und zugunsten von Raxone mit einer Odds Ratio (OR) von 2,286 (95%-Konfidenzintervallgrenzen 1,352; 3,884).

Einer der sekundären Endpunkte in LEROS war der Anteil der Augen mit klinisch relevantem Nutzen bei Patienten, die > 1 Jahr nach Auftreten der Symptome mit Raxone behandelt wurden und die eine klinisch relevante Erholung der Sehschärfe gegenüber Studienbeginn oder eine klinisch relevante Stabilisierung zeigten, bei der eine Sehschärfe zu Studienbeginn von besser als 1,0 logMAR bis Monat 12 aufrechterhalten wurde, im Vergleich zu einer externen Verlaufskontrolle. Ein klinisch relevanter Nutzen wurde bei 50,3 % der Augen von LEROS-Patienten und 38,6 % der Augen von Patienten in der Verlaufskontrolle beobachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant und zugunsten von Raxone mit einem p-Wert von 0,0087 und einer OR (95%-KI) von 1,925 (1,179; 3,173).

Insgesamt 198 Patienten erhielten eine Behandlung mit Raxone und wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Die mittlere Dauer der Behandlung in der Sicherheitspopulation betrug 589,17 Tage (Bereich: 1-806 Tage), was einer Gesamtexposition von 319,39 Personenjahren entspricht. Insgesamt 154 (77,8 %) Patienten wurden > 12 Monate lang behandelt. Insgesamt 149 (75,3 %) Patienten wurden > 18 Monate und 106 (53,5 %) Patienten > 24 Monate lang behandelt. Von insgesamt 154 (77,8 %) Patienten wurden unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (*Treatment Emergent Adverse Events*) berichtet. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) waren überwiegend leicht oder mittelschwer ausgeprägt; 13 (6,6 %) Patienten unter Behandlung mit Raxone berichteten von schweren UE. Bei 49 (24,7 %) Patienten traten UE auf, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden. Bei 27 (13,6 %) Patienten kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und 10 (5,1 %) hatten UE, die zu einem dauerhaften Absetzen des Prüfpräparats führten. Bei den LHON-Patienten in der LEROS-Studie traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

PAROS war eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung, die darauf ausgelegt war, Längsschnittdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der klinischen Routineversorgung von Patienten zu erheben, denen Raxone zur Behandlung von LHON verschrieben wurde. Diese Studie wurde an 26 Zentren in 6 europäischen Ländern (Österreich, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien und Niederlande) durchgeführt.

In der Langzeitsicherheitsstudie PAROS erhielten insgesamt 224 Patienten mit LHON mit einem medianen Alter von 32,2 Jahren zu Studienbeginn Behandlungen mit Raxone und wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Mehr als die Hälfte der Patienten (52,2 %) wiesen die Mutation G11778A, 17,9 % die Mutation T14484C, 14,3 % die Mutation G3460A und 12,1 % andere Mutationen auf. Die Zeit dieser Patienten unter Behandlung ist in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Zeit unter Behandlung (Sicherheitspopulation)

Zeit unter Behandlung	Zu Studienbeginn nicht mit Idebenon vorbehandelt	Zu Studienbeginn mit Idebenon vorbehandelt	Alle
N	39	185	224
Tag 1	39 (100,0 %)	185 (100,0 %)	224 (100,0 %)
≥ 6 Monate	35 (89,7 %)	173 (93,5 %)	208 (92,9 %)
≥ 12 Monate	30 (76,9 %)	156 (84,3 %)	186 (83,0 %)
≥ 18 Monate	20 (51,3 %)	118 (63,8 %)	138 (61,6 %)
≥ 24 Monate	14 (35,9 %)	93 (50,3 %)	107 (47,8 %)
≥ 30 Monate	8 (20,5 %)	68 (36,8 %)	76 (33,9 %)
≥ 36 Monate	8 (20,5 %)	54 (29,2 %)	62 (27,7 %)

Die mittlere Expositionsdauer beträgt 765,4 Tage (Standardabweichung 432,6 Tage)

Das Langzeitsicherheitsprofil von Raxone bei der Behandlung von Patienten mit LHON wurde bei Anwendung im Rahmen der klinischen Routineversorgung untersucht.

Von insgesamt 130 Patienten (58,0 % der Sicherheitspopulation) wurden 382 unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) berichtet. Von 11 (4,9 %) Patienten wurden schwere unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet. Bei 50 (22,3 %) Patienten traten 82 TEAE auf, die vom Prüfarzt als wirkstoffbedingt eingestuft wurden. Bei 34 (15,2 %) Patienten kam es zu 39 TEAE, die zu einem Absetzen der Behandlung mit Raxone führten. Bei 25 (11,2 %) Patienten traten 31 schwerwiegende TEAE auf.

In der Studie kam es zu einem Todesfall eines 81-jährigen männlichen Patienten, der an einem terminalen Prostatakarzinom verstarb, das vom Prüfarzt als nicht mit Raxone in Zusammenhang stehend eingestuft wurde.

In der PAROS-Studie wurden bei der Langzeitbehandlung mit Raxone von Patienten mit LHON im Rahmen der klinischen Routineversorgung keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Das in der PAROS-Studie beobachtete Sicherheitsprofil von Raxone ähnelte dem in einer vorangegangenen unverblindeten Studie (LEROS).

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.
In der PAROS-Studie wurden nur 9 Patienten unter 14 Jahren eingeschlossen und mit Raxone in einer Dosierung von 900 mg/Tag behandelt.

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).

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 Verstoffwechselung 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.

Linearität/Nichtlinearität

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.

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 (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

Weiße 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1020/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2024.

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com