

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Raxone 150 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Filmtablette enthält 46 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,23 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Orange, runde, bikonvexe Filmtablette mit 10 mm Durchmesser, mit 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>Häufigkeit</b>
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 Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Schmerzen in den Gliedmaßen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Azotämie, Chromurie	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	Nicht bekannt

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Im Rahmen der 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) überträgt und somit Komplex I umgeht und die Gewinnung von zellulärer Energie (ATP) unter experimentellen Bedingungen eines Komplex-I-Defekts wiederherstellen kann. In ähnlicher Weise kann Idebenon bei LHON Elektronen direkt an den Komplex III der Elektronentransportkette überträgt und somit Komplex I, der von allen drei primären LHON verursachenden mtDNA-Mutationen betroffen ist, umgeht und die ATP-Gewinnung in den Zellen wiederherstellt.

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  $\leq 0,5$  logMAR in einem Auge zu Studienbeginn bestimmt, bei denen sich die Sehschärfe auf  $\geq 1,0$  logMAR verschlechterte. In dieser kleinen Patientenuntergruppe (n=8) verschlechterte sich bei 0 von 6 Patienten in der Idebenon-Gruppe der Wert auf  $\geq 1,0$  logMAR, während 2 von 2 Patienten in der Placebogruppe eine solche Verschlechterung aufwiesen.

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

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

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

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Responder (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
<b>EAP und CRS</b>	<b>EAP-Raxone (N=62)</b>	<b>CRS-unbehandelt (N=94)</b>
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  $\leq 1$  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)**

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

### Elimination

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

### 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**

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

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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: 8. September 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

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

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Straße 12  
90537 Feucht  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reicht jährliche Aktualisierungen bezüglich neuer Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikusneuropathie (LHON) ein.	Jährlich, zeitgleich mit der Einreichung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUR) (sofern zutreffend)

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Raxone 150 mg Filmtabletten  
Idebenon

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1020/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Raxone 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

<nur auf der äußeren Umhüllung.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<Nicht zutreffend für die Primärverpackung.>

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Raxone 150 mg Filmtabletten Idebenon

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

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Raxone und wofür wird es angewendet?

Raxone enthält einen Wirkstoff, der Idebenon genannt wird.

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

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

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

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

**Raxone darf nicht eingenommen werden:**

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

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

## Verfärbung des Urins

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

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

## **Tests**

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

## **Kinder und Jugendliche**

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

## **Einnahme von Raxone zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## **Raxone enthält Lactose und Gelborange S (E110).**

- Raxone enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Raxone enthält einen Farbstoff mit der Bezeichnung „Gelborange S“ (auch E110 genannt). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### 3. Wie ist Raxone einzunehmen?

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

#### Wie viel ist einzunehmen?

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

#### Einnahme dieses Arzneimittels

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

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

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

#### Wenn Sie die Einnahme von Raxone vergessen haben

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

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

#### Wenn Sie die Einnahme von Raxone abbrechen

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

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

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

- Nasopharyngitis (Erkältung)
- Husten

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

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

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

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

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

### **5. Wie ist Raxone aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Raxone enthält**

- Der Wirkstoff ist: Idebenon. 1 Filmtablette enthält 150 mg Idebenon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K25, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug: Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid, Gelborange S (E110).

#### **Wie Raxone aussieht und Inhalt der Packung**

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

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Straße 12  
90537 Feucht  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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