|  |
| --- |
| Dit document bevat de goedgekeurde productinformatie voor Raxone, waarbij de wijzigingen ten opzichte van de vorige procedure met wijzigingen in de productinformatie (EMEA/H/C/003834/IAIN/0039/G) zijn gemarkeerd.  Zie voor meer informatie de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Raxone |

**BIJLAGE I**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

BT_1000x858pxDit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Raxone 150 mg filmomhulde tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 46 mg lactose (als monohydraat) en 0,23 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Ronde, oranje, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van 10 mm, met het opschrift ‘150’ op de ene zijde.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Raxone is geïndiceerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON) (zie rubriek 5.1).

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring met LHON.

Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt 900 mg idebenone per dag (driemaal daags 300 mg).

Gegevens met betrekking tot ononderbroken behandeling met idebenone gedurende maximaal 24 maanden zijn beschikbaar als onderdeel van een natuurlijke geschiedenis‑gecontroleerd, open‑label klinisch onderzoek (zie rubriek 5.1).

Bijzondere populaties

*Ouderen*

Er is geen speciale aanpassing van de dosering nodig voor de behandeling van LHON bij oudere patiënten.

*Lever- of nierfunctiestoornis*

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis zijn onderzocht. Er kunnen echter geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven. In geval van een lever- of nierfunctiestoornis is voorzichtigheid echter geboden, omdat ongewenste voorvallen hebben geleid tot onderbreking of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Omdat er onvoldoende klinische gegevens beschikbaar zijn, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Raxone bij patiënten met LHON die jonger zijn dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Raxone filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden gebroken of gekauwd. Raxone moet met voedsel worden toegediend, omdat dit de biologische beschikbaarheid van idebenone verhoogt.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Controle

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden volgens de lokale klinische praktijk.

Lever- of nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Raxone aan patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn ongewenste voorvallen gemeld, die hebben geleid tot onderbreking of stopzetting van de behandeling.

Chromaturie

De metabolieten van idebenone zijn gekleurd en kunnen chromaturie, d.w.z. een roodbruine verkleuring van de urine, veroorzaken. Dit effect is onschadelijk, wordt niet geassocieerd met hematurie en vereist geen dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat chromaturie kleurveranderingen door andere oorzaken maskeert (bijv. nier- of bloedaandoeningen).

Lactose

Raxone bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zonnegeel

Raxone bevat zonnegeel (E110), een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Uit gegevens van in-vitro-onderzoek blijkt dat idebenone en de metaboliet QS10 niet leiden tot systemische remming van de cytochroom P450-isovormen CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 bij klinisch relevante concentraties idebenone of QS10. Bovendien werd geen inductie van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 waargenomen.

In vivo is idebenon een zwakke remmer van CYP3A4. Gegevens van een geneesmiddelinteractieonderzoek onder 32 gezonde vrijwilligers geven aan dat op de eerste dag van orale toediening van 300 mg idebenon t.i.d., het metabolisme van midazolam, een CYP3A4-substraat, niet veranderde wanneer beide geneesmiddelen samen werden toegediend. Na herhaalde toediening stegen de Cmax.en AUC van midazolam met respectievelijk 28% en 34% wanneer midazolam werd toegediend in combinatie met 300 mg idebenon t.i.d. Derhalve dienen CYP3A4-substraten waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben, zoals alfentanil, astemizol, terfenadine, cisapride, ciclosporine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus of ergotalkaloïden (ergotamine, dihydroergotamine), met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die idebenon krijgen.

Idebenone kan P-glycoproteïne (P-gp) remmen met mogelijke verhoging van de blootstelling aan bijv. dabigatran-etexilaat, digoxine of aliskiren. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die idebenone krijgen. In vitro is idebenone geen substraat voor P-gp.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

De veiligheid van idebenone bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Idebenone mag alleen aan zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger kunnen raken worden toegediend indien wordt geoordeeld dat het voordeel van het therapeutische effect groter is dan de potentiële risico's.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacologische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat idebenone in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Raxone moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van idebenone op de vruchtbaarheid van de mens.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Raxone heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen van idebenone zijn lichte tot matig ernstige diarree (waarbij stopzetting van de behandeling meestal niet nodig is), nasofaryngitis, hoesten en rugpijn.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen die uit klinische proeven met LHON-patiënten naar voren kwamen of die bij andere indicaties na het in de handel brengen gemeld werden, worden hieronder in tabelvorm weergegeven. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| **Systeem/orgaanklasse** | **Voorkeursterm** | **Frequentie** |
| --- | --- | --- |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Nasofaryngitis | Zeer vaak |
| Bronchitis | Niet bekend |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | Agranulocytose, anemie, leukocytopenie, trombocytopenie, neutropenie | Niet bekend |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verhoogde concentratie cholesterol in het bloed, verhoogde concentratie triglyceriden in het bloed | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Toeval, delirium, hallucinaties, agitatie, dyskinesie, hyperkinesie, poriomanie, duizeligheid, hoofdpijn, rusteloosheid, stupor | Niet bekend |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Hoesten | Zeer vaak |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Diarree | Vaak |
| Misselijkheid, braken, anorexie, dyspepsie | Niet bekend |
| Lever- en galaandoeningen | Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde bilirubine in het bloed, hepatitis | Niet bekend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag, pruritus | Niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Rugpijn | Vaak |
| Pijn in ledematen | Niet bekend |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Azotemie, chromaturie | Niet bekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Malaise | Niet bekend |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van overdosering ontvangen van het RHODOS‑, LEROS‑ en PAROS-onderzoek. In klinische onderzoeken zijn doses tot 2.250 mg/dag toegediend waaruit een veiligheidsprofiel naar voren kwam dat overeenkomt met het veiligheidsprofiel gemeld in rubriek 4.8.

Er is geen specifiek antidotum voor idebenone. Indien nodig, dient een ondersteunende behandeling van de symptomen te worden gegeven.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, Overige psychostimulantia en noötropica;

ATC-code: N06BX13

Werkingsmechanisme

Idebenone, een benzoquinon met korte keten, is een antioxidans waarvan wordt aangenomen dat deze in staat is elektronen rechtstreeks te transporteren naar complex III van de mitochondriale elektronentransportketen, waardoor onder experimentele omstandigheden bij complex I-deficiëntie complex I wordt omzeild en de productie van cellulaire energie (ATP) wordt hersteld. Bij LHON kan idebenone ook elektronen rechtstreeks naar complex III van de elektronentransportketen transporteren, waardoor complex I dat wordt aangetast door alle drie primaire mtDNA-mutaties die LHON veroorzaken, wordt omzeild en de cellulaire productie van ATP wordt hersteld.

Volgens dit biochemische werkingsmechanisme kan idebenone levensvatbare maar inactieve retinale ganglioncellen (RGC's) bij LHON-patiënten reactiveren. Afhankelijk van het moment dat de eerste symptomen optreden en het percentage RGC's dat al is aangetast, kan idebenone het herstel van het gezichtsvermogen bevorderen bij patiënten bij wie verlies van het gezichtsvermogen is opgetreden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische veiligheid en werkzaamheid van idebenone bij LHON is beoordeeld in één dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (RHODOS). De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn onderzocht in een open‑label onderzoek na verlening van de handelsvergunning (LEROS). De veiligheid op lange termijn is onderzocht in een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating (PAROS).

Aan RHODOS namen in totaal 85 LHON-patiënten deel in de leeftijd van 14‑66 jaar met een van de drie primaire mtDNA-mutaties (G11778A, G3460A of T14484C) en een ziekteduur van maximaal vijf jaar. De patiënten ontvingen gedurende 24 weken (zes maanden) 900 mg/dag Raxone of placebo. Raxone werd toegediend in de vorm van drie doses van 300 mg per dag tijdens de maaltijd.

Het primaire eindpunt “best herstelde gezichtsscherpte (VA)” werd gedefinieerd als het resultaat van het oog met de duidelijkste verbetering in VA van baseline tot week 24 op basis van de ETDRS-kaart. Het belangrijkste secundaire eindpunt “verandering in beste VA” werd gemeten als het verschil tussen beste VA van het linker- of rechteroog na 24 weken ten opzichte van baseline (tabel 1).

**Tabel 1: RHODOS: Best herstelde VA en verandering in beste VA van baseline tot week 24**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Eindpunt (ITT)** | **Raxone (N=53)** | **Placebo (N=29)** |
| Primaire eindpunt:  Best herstelde VA  (gemiddelde ± standaardfout; 95% betrouwbaarheidsinterval) | logMAR\* -0,135 ± 0,041 | logMAR -0,071 ± 0,053 |
| logMAR –0,064, 3 letters (-0,184; 0,055)  p=0,291 | |
| Belangrijkste secundaire eindpunt:  Verandering in beste VA  (gemiddelde ± standaardfout; 95% betrouwbaarheidsinterval) | logMAR -0,035 ± 0,046 | logMAR 0,085 ± 0,060 |
| logMAR -0,120, 6 letters (-0,255; 0,014)  p=0,078 | |

Analyse volgens het Mixed Model of Repeated Measures

Eén patiënt in de placebogroep presenteerde zich met ingezet spontaan herstel van het gezichtsvermogen bij baseline. Uitsluiting van deze patiënt leverde resultaten op die vergelijkbaar waren met die van de ITT-populatie; zoals te verwachten was, was het verschil tussen de idebenone-arm en de placebo-arm iets groter.

\*logMAR - [**Log**arithm](https://en.wikipedia.org/wiki/Logarithm) of the **M**inimum **A**ngle of **R**esolution

Met behulp van een vooraf gespecificeerde analyse werd in RHODOS het percentage patiënten vastgesteld met een oog met VA van ≤0,5 logMAR bij baseline bij wie de VA verslechterde tot ≥1,0 logMAR. In deze kleine subgroep patiënten (n=8) verslechterde geen van de zes patiënten in de idebenone-groep tot ≥1,0 logMAR, terwijl twee van de twee patiënten in de placebogroep een dergelijke verslechtering vertoonden.

In een observationeel vervolgonderzoek van RHODOS bestaande uit één consult wijst de beoordeling van de VA van 58 patiënten, die gemiddeld 131 weken na stopzetting van de behandeling werd verkregen, erop dat het effect van Raxone mogelijk wordt behouden.

In RHODOS werd een *post-hoc* responderanalyse uitgevoerd waarin het percentage patiënten met een klinisch relevant herstel van VA vanaf baseline in ten minste één oog werd beoordeeld. Dit herstel werd gedefinieerd als: (i) verbetering van VA vanaf niet in staat om één enkele letter op de ETDRS-kaart te lezen tot in staat om ten minste vijf letters op de ETDRS-kaart te lezen; of (ii) verbetering van VA van ten minste tien letters op de ETDRS-kaart. De resultaten worden in tabel 2 weergegeven met inbegrip van de ondersteunende gegevens van 62 LHON-patiënten die Raxone toegediend kregen in een Expanded Access Programme (EAP) en van 94 onbehandelde patiënten in een Case Record Survey (CRS).

**Tabel 2: Percentage patiënten met klinisch relevant herstel van VA zes maanden na baseline**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RHODOS (ITT)** | **RHODOS Raxone (N=53)** | **RHODOS Placebo (N=29)** |
| Responders (N, %) | 16 (30,2%) | 3 (10,3%) |
| **EAP en CRS** | **EAP-Raxone (N=62)** | **CRS-onbehandeld (N=94)** |
| Responders (N, %) | 19 (30,6%) | 18 (19,1%) |

In het EAP steeg het aantal responders bij een langere behandelingsduur van 19 van de 62 patiënten (30,6%) na 6 maanden tot 17 van de 47 patiënten (36,2%) na 12 maanden.

Aan dit open‑label onderzoek LEROS namen in totaal 199 LHON‑patiënten deel. Meer dan de helft (112 [56,6]) had de G11778A‑mutatie, terwijl 34 (17,2%) de T14484C‑mutatie had en 35 (17,7%) de G3460A‑mutatie. De gemiddelde leeftijd bij baseline (BL) was 34,2 jaar. De patiënten ontvingen gedurende een periode van 24 maanden 900 mg/dag Raxone. Raxone werd toegediend in de vorm van 3 doses van 300 mg per dag, telkens tijdens de maaltijd.

Het primaire eindpunt in LEROS was het aantal ogen die een klinisch relevant voordeel (*Clinically Relevant Benefit*, CRB) (d.w.z. waarbij er ofwel een klinisch relevant herstel [*Clinically Relevant Recovery*, CRR] van VA vanaf baseline of een klinisch relevante stabilisatie [*Clinically Relevant Stabilization*, CRS]) hadden in maand 12 bij die patiënten die met de behandeling met Raxone startten ≤ 1 jaar na het eerste optreden van de symptomen, vergeleken met ogen van patiënten van een externe natuurlijke geschiedenis‑controlegroep (*Natural History*, NH) (NH‑controlegroep). CRB werd waargenomen bij 42,3% van de ogen van LEROS‑patiënten, in tegenstelling tot 20,7% van de ogen van NH‑patiënten. Klinisch gezien geeft dit een relevante relatieve verbetering van 104% weer, vergeleken met spontaan CRB dat kan voorkomen in de ogen van de NH‑controle. Het geschatte verschil tussen behandeling en controle was statistisch significant (p‑waarde 0,0020) in het voordeel van Raxone, met een oddsratio (OR) van 2,286 (95%‑betrouwbaarheidsgrenzen 1,352; 3,884).

Een van de secundaire eindpunten in LEROS was het aantal ogen met CRB bij patiënten die werden behandeld met Raxone > 1 jaar na het eerste optreden van symptomen, met CRR van VA vanaf de baseline of CRS waarbij VA bij de baseline beter dan 1,0 logMAR gehandhaafd was gebleven in maand 12, vergeleken met een externe NH‑controlegroep. CRB werd waargenomen bij 50,3% van de ogen van LEROS‑patiënten en 38,6% van de ogen van NH‑patiënten. Het verschil tussen de twee groepen was statistisch significant in het voordeel van Raxone met een p‑waarde van 0,0087 en een OR [95%‑BI] van 1,925 [1, 179; 3,173].

In totaal kregen 198 patiënten een behandeling met Raxone en werden deze opgenomen in de veiligheidspopulatie. De gemiddelde duur van behandeling in de veiligheidspopulatie was 589,17 dagen (bereik: 1‑806 dagen), wat in overeenstemming was met een totale blootstelling van 319,39 persoonjaren. In totaal werden 154 (77,8%) van de patiënten behandeld gedurende > 12 maanden. In totaal ondergingen 149 patiënten (75,3%) een behandeling binnen een tijdsbestek van > 18 maanden; binnen een tijdsbestek van > 24 maanden was dat 106 (53,5%). In totaal meldden 154 patiënten (77,8%) ongewenste voorvallen als gevolg van de behandeling. De gemelde ongewenste voorvallen waren voornamelijk licht of matig ernstig; 13 patiënten (6,6%) die met Raxone werden behandeld, meldden ernstige ongewenste voorvallen. Negenenveertig patiënten (24,7%) meldden ongewenste voorvallen die de onderzoeker beschouwde als ongewenste voorvallen die verband hielden met de behandeling. Zevenentwintig patiënten (13,6%) hadden ernstige ongewenste voorvallen en tien patiënten (5,1%) hadden ongewenste voorvallen die leidden tot definitieve stopzetting van de onderzoeksbehandeling. Er kwamen geen nieuwe veiligheidskwesties voor bij patiënten met LHON die aan het LEROS‑onderzoek deelnamen.

PAROS was een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating, ontworpen om longitudinale veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verzamelen in gangbare klinische settings bij patiënten die Raxone voorgeschreven kregen voor de behandeling van LHON. Dit onderzoek werd uitgevoerd in 26 centra in 6 Europese landen (Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Italië en Nederland).

In het langetermijnveiligheidsonderzoek PAROS werden in totaal 224 LHON-patiënten met een mediane leeftijd van 32,2 jaar bij baseline, behandeld met Raxone en deze patiënten werden opgenomen in de veiligheidspopulatie. Meer dan de helft van de patiënten (52,2%) had de G11778A-mutatie; 17,9% had de T14484C-mutatie, 14,3% had de G3460A-mutatie en 12,1% had andere mutaties. De behandelingsduur van deze patiënten wordt weergegeven in onderstaande tabel 3.

**Tabel 3: Behandelingsduur (veiligheidspopulatie)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandelingsduur** | **Naïef voor idebenone bij baseline** | **Niet-naïef voor idebenone bij baseline** | **Totaal** |
| N | 39 | 185 | 224 |
| Dag 1 | 39 (100,0%) | 185 (100,0%) | 224 (100,0%) |
| ≥ 6 maanden | 35 (89,7%) | 173 (93,5%) | 208 (92,9%) |
| ≥ 12 maanden | 30 (76,9%) | 156 (84,3%) | 186 (83,0%) |
| ≥ 18 maanden | 20 (51,3%) | 118 (63,8%) | 138 (61,6%) |
| ≥ 24 maanden | 14 (35,9%) | 93 (50,3%) | 107 (47,8%) |
| ≥ 30 maanden | 8 (20,5%) | 68 (36,8%) | 76 (33,9%) |
| ≥ 36 maanden | 8 (20,5%) | 54 (29,2%) | 62 (27,7%) |

De gemiddelde blootstellingsduur is 765,4 dagen (SD 432,6 dagen).

Het langetermijnveiligheidsprofiel van Raxone bij de behandeling van patiënten met LHON werd geëvalueerd bij gebruik tijdens gangbare klinische zorg.

130 patiënten in totaal (58,0% van de veiligheidspopulatie) meldden 382 ongewenste voorvallen als gevolg van de behandeling (TEAE's). 11 (4,9%) patiënten meldden ernstige ongewenste voorvallen (SAE's). 50 (22,3%) patiënten meldden 82 TEAE's die door de onderzoeker als geneesmiddelgerelateerd werden beschouwd. 34 (15,2%) patiënten hadden 39 TEAE's die leidden tot stopzetting van de behandeling met Raxone. 25 (11,2%) patiënten kregen 31 ernstige TEAE's.

Er was één sterfgeval in het onderzoek, bij een 81-jarige mannelijke patiënt die overleed aan terminaal prostaatcarcinoom. Dit sterfgeval werd door de onderzoeker beoordeeld als niet gerelateerd aan Raxone.

In het PAROS-onderzoek werden geen nieuwe veiligheidskwesties vastgesteld bij lange-termijn behandeling met Raxone bij patiënten met LHON bij gebruik tijdens gangbare klinische zorg. Het veiligheidsprofiel van Raxone dat werd waargenomen in PAROS, was vergelijkbaar met dat van een eerder open-label onderzoek (het LEROS-onderzoek).

Pediatrische patiënten

In klinische proeven met ataxie van Friedreich kregen 32 patiënten tussen 8 en 11 jaar oud en 91 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud gedurende maximaal 42 maanden idebenone ≥ 900 mg/dag toegediend.

In RHODOS en het EAP met LHON kregen in totaal drie patiënten tussen 9 en 11 jaar oud en 27 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud gedurende maximaal 33 maanden idebenone 900 mg/dag toegediend. Aan PAROS namen slechts negen patiënten jonger dan 14 jaar deel, die 900 mg/dag Raxone kregen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’.

Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van idebenone met ongeveer een factor 5‑7; Raxone moet derhalve altijd met voedsel worden toegediend. De tabletten mogen niet worden gebroken of gekauwd.

Na orale toediening van Raxone wordt idebenone snel geabsorbeerd. Bij herhaalde dosering worden de maximale plasmaconcentraties voor idebenone gemiddeld binnen één uur bereikt (mediaan 0,67 u bereik: 0,33‑2.00 u).

Distributie

Experimentele gegevens wezen uit dat idebenone de bloed-hersenbarrière passeert en dat het in significante concentraties gedistribueerd wordt in cerebraal weefsel. Na orale toediening zijn farmacologisch relevante concentraties idebenone detecteerbaar in het kamervocht van het oog.

Biotransformatie

Metabolisme treedt op door oxidatieve inkorting van de zijketen en door reductie van de quinone-ring en conjugatie tot glucuroniden en sulfaten. Idebenone vertoont een hoog first-pass-metabolisme dat resulteert in conjugaten van idebenone (glucuroniden en sulfaten (IDE-C)) en de fase I-metabolieten QS10, QS6 en QS4 alsook de hiermee corresponderende fase II-metabolieten (glucuroniden en sulfaten (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). De belangrijkste metabolieten in plasma zijn IDE-C en QS4+QS4-C.

Eliminatie

Vanwege het grote first‑pass-effect waren de plasmaconcentraties voor idebenone in het algemeen slechts meetbaar tot zes uur na orale toediening van 750 mg Raxone, toegediend als enkelvoudige orale dosis of na herhaalde (14 dagen) driemaal daagse toediening. De belangrijkste eliminatieroute is metabolisme, waarbij de dosis grotendeels als metabolieten via de nieren wordt uitgescheiden. Na een enkelvoudige of herhaalde orale dosis van 750 mg Raxone waren QS4+QS4-C de belangrijkste van idebenone afgeleide metabolieten in de urine, wat gemiddeld overeenkwam met 49,3% tot 68,3% van de totale toegediende dosis. QS6+QS6 vertegenwoordigden 6,45% tot 9,46%, terwijl QS10+QS10-C en IDE+IDE-C dicht bij 1% of lager waren.

Lineariteit/non-lineariteit

In farmacokinetische fase I-onderzoeken werd een proportionele stijging van plasmaconcentraties voor idebenone waargenomen voor doses van 150 mg tot 1050 mg. Idebenone en de metabolieten ervan vertoonden geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek.

Lever- of nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar van deze populaties.

Pediatrische patiënten

Hoewel ervaringen met pediatrische patiënten met LHON in klinische proeven beperkt zijn tot patiënten van 14 jaar en ouder, kwamen uit farmacokinetische gegevens van populatie-farmacokinetische onderzoeken, waarbij pediatrische patiënten met ataxie van Friedreich van 8 jaar en ouder betrokken waren, geen significante verschillen in de farmacokinetiek van idebenone naar voren.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Cellulose, microkristallijne

Crosscarmellosenatrium

Povidon (K25)

Magnesiumstearaat

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Filmomhulling

Macrogol (3350)

Poly(vinylalcohol)

Talk

Titaniumdioxide

Zonnegeel FCF (E110)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid met witte, kindveilige, verzegelde schroefdop van polypropyleen met 180 filmomhulde tabletten.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1020/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 2015

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**BIJLAGE II**

* 1. **FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
  2. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
  3. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
  4. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
  5. **SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Excella GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

* Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

* **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

* op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
* steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| **Beschrijving** | **Uiterste datum** |
| --- | --- |
| De vergunninghouder zal zorgen voor jaarlijkse updates met eventuele nieuwe informatie over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON). | Jaarlijks, gelijktijdig met de indiening van het periodieke veiligheidsverslag (wanneer van toepassing). |

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

* 1. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DOOS/FLESJE VAN HDPE**

* + 1. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Raxone 150 mg filmomhulde tabletten

idebenone

* + 1. **GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.

* + 1. **LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

* + 1. **FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 filmomhulde tabletten

* + 1. **WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

* + 1. **EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

* + 1. **ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**
    2. **UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

* + 1. **BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**
    2. **BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**
    3. **NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

* + 1. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1020/001

* + 1. **PARTIJNUMMER**

Batch

* + 1. **ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**
    2. **INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**
    3. **INFORMATIE IN BRAILLE**

Raxone 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk op de buitenverpakking.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

<PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer} indien nationaal van toepassing >

<Niet van toepassing voor de primaire verpakking.>

* 1. BIJSLUITER

**Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

**Raxone 150 mg filmomhulde tabletten**

idebenone

BT_1000x858pxDit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

1. Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
2. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
3. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
4. Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Raxone en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe neemt u dit middel in?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Raxone en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Raxone bevat een stof genaamd idebenone.

Idebenone wordt gebruikt voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij volwassenen en adolescenten met een oogziekte genaamd opticusneuropathie van Leber (LHON).

* Deze oogaandoening is erfelijk – dit betekent dat het in bepaalde families voorkomt.
* LHON wordt veroorzaakt door een probleem met uw genen (aangeduid als “genetische mutatie”) dat het vermogen van cellen in het oog om de energie te produceren die nodig is om normaal te functioneren, aantast, waardoor deze cellen inactief worden.
* LHON kan tot verlies van het gezichtsvermogen leiden als gevolg van de inactiviteit van de cellen die verantwoordelijk zijn voor het gezichtsvermogen.

De behandeling met Raxone kan het vermogen van cellen om energie te produceren herstellen zodat inactieve oogcellen weer gaan functioneren. Dit kan leiden tot enige verbetering van het gezichtsvermogen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

* U bent allergisch voor idebenone of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als:

* u problemen heeft met uw bloed, lever of nieren.

Verandering van de kleur van de urine

Door het gebruik van Raxone kan uw urine roodbruin kleuren. Deze kleurverandering is onschadelijk – u hoeft uw behandeling hiervoor niet aan te passen. De kleurverandering kan er echter op wijzen dat u problemen heeft met uw nieren of uw blaas.

* Neem contact op met uw arts als de kleur van uw urine verandert.
* Hij of zij kan dan een urineonderzoek doen om er zeker van te zijn dat de kleurverandering geen andere problemen maskeert.

**Onderzoeken**

Uw arts zal uw gezichtsvermogen controleren voordat u dit geneesmiddel gaat innemen en zal dat daarna regelmatig doen terwijl u het geneesmiddel gebruikt.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen. De reden daarvoor is dat niet bekend is of Raxone bij patiënten jonger dan 12 jaar werkt en veilig is.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking met Raxone vertonen. Gebruikt u naast Raxone nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, met name als het gaat om:

* antihistaminica voor de behandeling van allergieën (astemizol, terfenadine)
* geneesmiddelen voor de behandeling van brandend maagzuur (cisapride)
* geneesmiddelen voor de behandeling van spier- en spraaktics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette (pimozide)
* geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen (kinidine)
* geneesmiddelen voor de behandeling van migraine (dihydroergotamine, ergotamine)
* “anesthetica”: middelen die bij een verdoving worden gebruikt (alfentanil)
* geneesmiddelen voor de behandeling van ontsteking bij reumatoïde artritis en psoriasis (ciclosporine)
* geneesmiddelen om afstoting van een donororgaan te voorkomen (sirolimus, tacrolimus)
* “opioïden”: geneesmiddelen voor de behandeling van hevige pijn (fentanyl)

**Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

* Uw arts zal u alleen Raxone voorschrijven als de voordelen van de behandeling groter zijn dan de risico's voor het ongeboren kind.
* Raxone kan worden uitgescheiden in de moedermelk. Indien u borstvoeding geeft, zal uw arts met u bespreken of u stopt met het geven van borstvoeding of met het innemen van het geneesmiddel. Hierbij worden het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor uzelf in overweging genomen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Raxone heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

**Raxone bevat lactose en zonnegeel (E110)**

* Raxone bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
* Raxone bevat een kleurstof genaamd zonnegeel (ook aangeduid als E110). Deze kleurstof kan allergische reacties veroorzaken.

**3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Hoeveel innemen?**

De aanbevolen dosering is driemaal daags twee tabletten (in totaal zes tabletten per dag).

**Inname van dit geneesmiddel**

* Neem de tabletten in met voedsel - dit zorgt ervoor dat een grotere hoeveelheid van het geneesmiddel vanuit uw maag in uw bloed terechtkomt.
* Slik de tabletten in hun geheel door met een glas vloeistof.
* U mag de tablet niet fijnmaken of erop kauwen.
* Neem de tabletten iedere dag op hetzelfde tijdstip in, bijvoorbeeld bij het ontbijt, bij het middageten en bij de avondmaaltijd.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeet in te nemen, moet u de gemiste dosis overslaan. Neem de volgende dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

**Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem contact op met uw arts voordat u stopt met het innemen van dit middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen:

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen):

* nasofaryngitis (verkoudheid)
* hoesten

**Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen):

* diarree (lichte tot matig ernstige diarree waarvoor de behandeling meestal niet hoeft te worden gestaakt)
* rugpijn

**Frequentie onbekend** (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

* bronchitis
* veranderingen in de resultaten van bloedonderzoek: laag aantal witte bloedcellen, laag aantal rode bloedcellen of laag aantal bloedplaatjes
* verhoogde concentratie cholesterol of vet in het bloed - aangetoond in bloedonderzoek
* aanvallen, zich verward voelen, dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinaties), zich opgewonden voelen, bewegingen die u niet onder controle kunt houden, neiging tot afdwalen, gevoel van duizeligheid, hoofdpijn, rusteloosheid, zich suf voelen en niet normaal kunnen handelen of denken
* misselijkheid, braken, verminderde eetlust, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed
* hoge concentraties van bepaalde leverenzymen in het lichaam, wat wijst op leverproblemen – aangetoond in onderzoek, hoge concentraties “bilirubine” – hierdoor kunnen de huid en het oogwit geel worden, hepatitis
* huiduitslag, jeuk
* pijn in ledematen
* hoog gehalte aan stikstof in het bloed - aangetoond in bloedonderzoek, veranderde kleur van urine
* algeheel gevoel van onwelzijn

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

* De werkzame stof in dit middel is idebenone. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenone.
* De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat; cellulose microkristallijne, croscarmellosenatrium, povidon K25, magnesiumstearaat en siliciumdioxide colloïdaal en watervrij.

Tabletomhulling: macrogol, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide, zonnegeel (E110).

**Hoe ziet Raxone eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

* Raxone filmomhulde tabletten zijn ronde, oranje tabletten met een diameter van 10 mm, met het opschrift ‘150’ op de ene zijde.
* Raxone wordt geleverd in witte plastic flessen. Iedere fles bevat 180 tabletten.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

**Fabrikant**

Excella GmbH & Co. KG

Nürnberger Strasse 12

90537 Feucht

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **България**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  pv.global@exceedorphan.com  Teл.: +359 87 663 1858 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 |
| **Česká republika**  Chiesi CZ s.r.o.  Tel: + 420 261221745 | **Magyarország**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  [pv.global@exceedorphan.com](mailto:pv.global@exceedorphan.com)  Tel.: +36 70 612 7768 |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf.: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 |
| **Ελλάδα**  Chiesi Hellas AEBE  Τηλ: + 30 210 6179763 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 93 494 8000 | | **Polska**  ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.  Dužice 1, Zagreb  10 000, Croatia  [pv.global@exceedorphan.com](mailto:pv.global@exceedorphan.com)  Tel: +48 799 090 131 |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Slovenija**  CHIESI SLOVENIJA d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Κύπρος**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Τηλ: + 39 0521 2791 | | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren.

Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.