

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit 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 logo van Santhera op de ene zijde en het opschrift '150' op de andere 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).

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot ononderbroken behandeling met idebenone gedurende meer dan zes maanden.

#### 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 niet onderzocht. In geval van een lever- of nierfunctiestoornis is voorzichtigheid echter geboden (zie rubriek 4.4).

### *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

Er zijn geen gegevens beschikbaar van deze populaties. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij het voorschrijven van Raxone aan patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

#### 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  $C_{max}$  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, pimozone, 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 ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ),  $< 1/100$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Bronchitis	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, anemie, leukocytopenie, trombocytopenie, neutropenie	Niet bekend

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
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 bindweefsel-aandoeningen	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](#).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van overdosering ontvangen van het RHODOS-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).

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 ziekte duur 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 - [Logarithm](#) of the Minimum Angle of Resolution

Met behulp van een vooraf gespecificeerde analyse werd in RHODOS het percentage patiënten vastgesteld met een oog met VA van  $\leq 0,5$  logMAR bij baseline bij wie de VA verslechterde tot  $\geq 1,0$  logMAR. In deze kleine subgroep patiënten (n=8) verslechterde geen van de zes patiënten in de idebenone-groep tot  $\geq 1,0$  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**

<b>RHODOS (ITT)</b>	<b>RHODOS Raxone (N=53)</b>	<b>RHODOS Placebo (N=29)</b>
Responders (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3%)
<b>EAP en CRS</b>	<b>EAP-Raxone (N=62)</b>	<b>CRS-onbehandeld (N=94)</b>
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.

### 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  $\geq$  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.

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 pediatriche 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, carcinogene 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**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH  
Marie-Curie Strasse 8  
79539 Lörrach  
Duitsland  
Tel.: +49 (0) 7621 1690 200  
Fax: +49 (0) 7621 1690 201  
E-mail: [office@santhera.com](mailto:office@santhera.com)

## **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: 6 augustus 2020

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

6 augustus 2020