

## Raxone



Chiesi Pharma

Filmdragerad tablett 150 mg

(Orange, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 10 mm i diameter, märkt med logon Santhera på en sidan och "150" på andra sidan)

Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet

### Aktiv substans:

Idebenon

### ATC-kod:

N06BX13

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

*Subventioneras endast för behandling av nedsatt syn hos ungdomar och vuxna med Lebers hereditära optikusneuropati (LHON).*

*Texten är baserad på produktresumé: 10/2023.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## Indikationer

Raxone är indicerat för behandling av nedsatt syn hos ungdomar och vuxna med Lebers hereditära optikusneuropati (LHON) (se avsnitt Farmokodynamik).

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

Behandling ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av LHON.

### Dosering

Den rekommenderade dosen är 900 mg idebenon per dag (300 mg, tre gånger om dagen).

Data avseende kontinuerlig behandling med idebenon i upp till 24 månader finns tillgängliga som del i en naturalförloppskontrollerad öppen klinisk studie (se avsnitt Farmakodynamik).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen specifik dosjustering krävs för behandling av LHON hos äldre patienter.

#### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har undersökts. Emellertid kan inga specifika rekommendationer lämnas. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eftersom biverkningar har lett till tillfälliga uppehåll i eller utsättning av behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I avsaknad av tillräckliga kliniska data ska försiktighet iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Raxone vid LHON har ännu inte fastställts hos patienter under 12 år. Uppgifterna som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitten Farmokodynamik och Farmokokinetik, men en doseringsrekommendation kan inte göras.

### Administreringssätt

Raxone filmdragerade tabletter ska sväljas hela med vatten. Tabletterna ska inte brytas eller tuggas. Raxone ska ges tillsammans med föda eftersom föda ökar idebenons biotillgänglighet.

## Varningar och försiktighet

### Övervakning

Patienterna bör regelbundet övervakas i enlighet med lokal klinisk praxis.

### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet bör iakttas när Raxone förskrivs till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion har biverkningar rapporterats, vilka har lett till tillfälliga uppehåll i eller utsättning av behandlingen.

### Urinmissfärgning

Idebenons metaboliter är färgade och kan orsaka kromaturi, dvs. en rödbrun missfärgning av urinen. Denna effekt är ofarlig, inte förknippad med hematuri, och kräver inte att dosen anpassas eller att behandlingen avbryts. Försiktighet bör iakttagas för att säkerställa att kromaturin inte maskerar missfärgningar av andra orsaker (t.ex. sjukdomar i njurarna eller blodet).

### Laktos

Raxone innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda Raxone: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### Para-orange

Raxone innehåller para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

## Interaktioner

Data från studier *in vitro* har visat att idebenon och dess metabolit QS10 inte utövar någon systemisk hämning av cytokrom P450-isoformerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer av idebenon eller QS10. Vidare sågs ingen induktion av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

*In vivo* är idebenon en mild hämmare av CYP3A4. Data från en studie av läkemedelsinteraktioner, hos 32 friska frivilliga deltagare, tyder på att metaboliseringen av midazolam, ett CYP3A4-substrat, inte modifierades under den första dagen vid oral administrering av 300 mg idebenon tre gånger dagligen när de båda läkemedlen administrerades tillsammans. Efter upprepade administrering ökade  $C_{max}$  och AUC för midazolam med 28 % respektive 34 % när midazolam administrerades i kombination med 300 mg idebenon tre gånger dagligen. Därför ska CYP3A4-substrat som har ett snävt terapeutiskt fönster, såsom alfentanil, astemizol, terfenadin, cisaprid, ciklosporin, fentanyl, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus eller mjöldrygealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) administreras med försiktighet hos patienter som får idebenon.

Idebenon kan hämma P-glykoprotein (P-gp) med möjliga exponeringsökningar av t.ex. dabigatranetexilat, digoxin eller aliskiren. Dessa läkemedel bör administreras med försiktighet till patienter som får idebenon. Idebenon är inget substrat för P-gp *in vitro*.

## Graviditet

Säkerheten av idebenon hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet. Idebenon ska endast administreras till gravida kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida om det anses att nyttan av behandlingseffekten väger tyngre än alla potentiella risker.

## Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata visar att idebenon utsöndras i mjölk (angående detaljer se Prekliniska uppgifter). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Raxone efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Det finns inga data om effekten av exponering för idebenon på människans fertilitet.

## Trafik

Raxone har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna som orsakas av idebenon är lindrig till måttlig diarré (som vanligtvis inte kräver att behandlingen avbryts), nasofaryngit, hosta och ryggsmärta.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar med LHON-patienter eller rapporterats efter godkännande för försäljning vid andra indikationer anges i tabellen nedan. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande överenskommelse: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Klassificering av organsystem           | Föredragen term                                                                                                                                                                                                 | Frekvens            |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Infektioner och infestationer           | Nasofaryngit                                                                                                                                                                                                    | Mycket vanliga      |
|                                         | Bronkit                                                                                                                                                                                                         | Ingen känd frekvens |
| Blodet och lymfsystemet                 | Agranulocytos, anemi, leukocytopeni, trombocytopeni, neutropeni                                                                                                                                                 | Ingen känd frekvens |
| Metabolism och nutrition                | Förhöjd kolesterolhalt i blodet, förhöjd triglyceridhalt i blodet                                                                                                                                               | Ingen känd frekvens |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Anfall, delirium, hallucinationer, agitation, dyskinesi, hyperkinesi, ambulatorisk automatism, yrsel, huvudvärk, rastlöshet, stupor                                                                             | Ingen känd frekvens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Hosta                                                                                                                                                                                                           | Mycket vanliga      |
| Magtarmkanalen                          | Diarré                                                                                                                                                                                                          | Vanliga             |
|                                         | Illamående, kräkning, anorexi, dyspepsi                                                                                                                                                                         | Ingen känd frekvens |
| Lever och gallvägar                     | Alaninaminotransferas-stegring, aspartataminotransferas-stegring, ökade alkaliska fosfataser i blodet, ökade laktatdehydrogenaser i blodet, gamma-glutamyltransferas-stegring, ökat bilirubin i blodet, hepatit | Ingen känd frekvens |
| Hud och subkutan vävnad                 | Hudutslag, klåda                                                                                                                                                                                                | Ingen känd frekvens |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv   | Ryggsmärta                                                                                                                                                                                                      | Vanliga             |
|                                         | Smärta i extremitet                                                                                                                                                                                             | Ingen känd frekvens |
| Njurar och urinvägar                    | Azotemi, urinmissfärgning                                                                                                                                                                                       | Ingen känd frekvens |
|                                         | Sjukdomskänsla                                                                                                                                                                                                  | Ingen känd frekvens |

|                                                             |  |  |
|-------------------------------------------------------------|--|--|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället |  |  |
|-------------------------------------------------------------|--|--|

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Ingen rapport om överdosering har mottagits från RHODOS, LEROS- och PAROS-studierna. Doser upp till 2 250 mg/dag har administrerats i kliniska studier med en säkerhetsprofil som överensstämmer med den som rapporteras i avsnitt Biverkningar.

Det finns ingen specifik antidot mot idebenon. Understödjande symtomatisk behandling ska ges vid behov.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Idebenon, en kortkedjig bensokinon, är en antioxidant som antas kunna överföra elektroner direkt till komplex III av den mitokondriella elektrontransportkedjan, vilket kringgår komplex I och återställer cellulär framställning av energi (ATP) under experimentella förhållanden av brist på komplex I. Vid LHON kan idebenon på samma sätt överföra elektroner direkt till komplex III av elektrontransportkedjan, vilket kringgår komplex I som är påverkad av samtliga tre primära mtDNA-mutationer som orsakar LHON, vilket återställer cellulär ATP-framställning.

Enligt denna biokemiska verkningsmekanism kan idebenon återaktivera viabla men inaktiva retinala gangliaceller (RGC) hos LHON-patienter. Beroende på tiden efter symtomdebuten och andelen redan påverkade RGC, kan idebenon främja återställandet av synen hos patienter med förlorad synförmåga.

### Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk säkerhet och effekt av idebenon vid LHON har bedömts i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie (RHODOS). Långsiktig effekt och säkerhet har studerats i en öppen studie efter godkännande för försäljning (LEROS). Långsiktig säkerhet har studerats i en icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAROS).

I RHODOS-studien ingick sammanlagt 85 LHON-patienter i åldern 14–66 år, vilka hade någon av de tre primära mtDNA-mutationerna (G11778A, G3460A eller T14484C) och en sjukdomstid på högst fem år. Patienterna fick antingen 900 mg Raxone per dag eller placebo under 24 veckor (6 månader). Raxone gavs som tre doser om vardera 300 mg dagligen tillsammans med föda.

Det primära effektmåttet "bästa återställande av synskärpa" definierades som resultatet av att ögat upplevde den mest positiva förbättringen av synskärpan från baseline till vecka 24 uppmätt med ETDRS-tavlor. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet "förändring av bästa synskärpa" uppmättes som skillnaden mellan bästa synskärpa i antingen vänstra eller högra ögat vid 24 veckor jämfört med baseline (tabell 1).

**Tabell 1: RHODOS: Bästa återställande av synskärpa och förändring av bästa synskärpa från baseline till vecka 24**

| Effektmått (ITT)                                                  | Raxone (N=53)                                         | Placebo (N=29)        |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| Primärt effektmått:                                               | logMAR* -0,135 ± 0,041                                | logMAR -0,071 ± 0,053 |
| Bästa återställande av synskärpa (medelvärde ± medelfel; 95 % KI) | logMAR -0,064, 3 bokstäver (-0,184; 0,055)<br>p=0,291 |                       |
| Huvudsakligt sekundärt effektmått:                                | logMAR -0,035 ± 0,046                                 | logMAR -0,085 ± 0,060 |
| Förändring av bästa synskärpa (medelvärde ± medelfel; 95 % KI)    | logMAR -0,120, 6 bokstäver (-0,255; 0,014)<br>p=0,078 |                       |

Analys i enlighet med MMRM (Mixed Model of Repeated Measures)

En patient i placebogruppen inkom med pågående spontan återställning av synförmågan vid baseline. Uteslutning av denna patient gav liknande resultat som i ITT-populationen, och såsom förväntades var skillnaden mellan idebenon- och placeboarmen något större.

\*logMAR - **Log**arithm of the **M**inimum **A**ngle of **R**esolution

En förspecifierad analys i RHODOS bestämde andelen patienter med ett öga med en baseline-synskärpa på  $\leq 0,5$  logMAR hos vilka synskärpan försämrades till  $\geq 1,0$  logMAR. I denna lilla patientundergrupp (n=8) försämrades 0 av 6 patienter i idebenongruppen till  $\geq 1,0$  logMAR medan 2 av 2 patienter i placebogruppen uppvisade en sådan försämring.

I en uppföljande observationsstudie av RHODOS med enstaka besök visar bedömningar av synskärpa från 58 patienter som gjordes i genomsnitt 131 veckor efter avbruten behandling att effekten av Raxone kan upprätthållas.

En responderanalys utfördes i efterhand i RHODOS som utvärderade andelen patienter med en kliniskt relevant återhämtning av synskärpan från baseline i minst ett öga, vilken definierades som antingen: i) förbättrad synskärpa från att inte kunna läsa en enda bokstav till att kunna läsa minst 5 bokstäver på ETDRS-tavlan; eller ii) förbättrad synskärpa med minst 10 bokstäver på ETDRS-tavlan. Resultaten visas i tabell 2 med understödjande data från 62 LHON-patienter som använde Raxone i ett program för utökad tillgång (EAP, Expanded Access Programme) och från 94 obehandlade patienter i en undersökning av journalanteckningar (CRS, Case Record Survey).

**Tabell 2: Andelen patienter med kliniskt relevant återhämtning av synskärpa efter 6 månader från baseline**

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

I EAP ökade antalet responders med längre behandlingstid, från 19 av 62 patienter (30,6 %) vid 6 månader till 17 av 47 patienter (36,2 %) vid 12 månader.

I LEROS: totalt 199 LHON-patienter rekryterades till denna öppna studie. Över hälften (112 [56,6 %]) hade G11778A-mutationen medan 34 (17,2 %) hade T14484C-mutationen och 35 (17,7 %) hade G3460A-mutationen. Genomsnittlig ålder vid baseline (BL) var 34,2 år. Patienterna fick 900 mg/dag Raxone under en 24-månadersperiod. Raxone gavs som 3 doser om vardera 300 mg dagligen tillsammans med måltid.

Det primära effektmåttet i LEROS var andelen ögon som uppnådde en kliniskt relevant nytta (CRB, Clinical Relevant Benefit) (dvs. en kliniskt relevant återhämtning [CRR, Clinical Relevant Recovery,] av synskärpan från baseline eller klinisk relevant stabilisering [CRS, Clinical Relevant Stabilization]) vid månad 12 hos de patienter som påbörjade behandling med Raxone  $\leq 1$  år efter symtomdebut jämfört med ögonen hos patienter i en extern kontrollgrupp med naturalförlopp (NH). CRB observerades hos 42,3 % av ögonen hos LEROS-patienterna jämfört med hos 20,7 % av ögonen hos NH-patienterna. Kliniskt representerar detta en relevant relativ förbättring med 104 % jämfört med spontan CRB som kan förekomma i NH-kontrollgruppens ögon. Beräknad skillnad mellan behandling och kontroll var statistiskt signifikant (p-värde 0,0020) till fördel för Raxone med en oddskvot (OR) på 2,286 (95 % konfidensgränser 1,352; 3,884).

Ett av de sekundära effektmått i LEROS var andelen ögon med CRB hos patienter behandlade med Raxone  $> 1$  år efter symtomdebut, med CRR av synskärpan från baseline eller CRS där en synskärpa som vid baseline var bättre än 1,0 logMAR bibehölls vid månad 12 jämfört med en extern NH-kontrollgrupp. CRB observerades hos 50,3 % av ögonen hos LEROS-patienter och hos 38,6 % av ögonen hos NH-patienter. Skillnaden mellan de två grupperna var statistiskt signifikant till fördel för Raxone med ett p-värde på 0,0087 och OR [95 % KI] på 1,925 [1,179; 3,173].

Totalt 198 patienter fick behandling med Raxone och inkluderades i säkerhetspopulationen. Genomsnittlig behandlingstid i säkerhetspopulationen var 589,17 dagar (intervall: 1-806 dagar), vilket motsvarar en total exponering på 319,39 personår. Totalt 154 (77,8 %) patienter genomgick behandling i  $> 12$  månader. Totalt 149 (75,3 %) patienter genomgick behandling vid tidsramen  $> 18$  månader; vid tidsramen  $> 24$  månader var antalet 106 (53,5 %). Totalt 154 (77,8 %) patienter rapporterade biverkningar under behandlingen. De rapporterade biverkningarna var främst av lindrig till måttlig svårighet; 13 (6,6 %) patienter som fick behandling med Raxone rapporterade allvarliga biverkningar. 49 (24,7 %) patienter rapporterade biverkningar som av prövaren ansågs vara relaterade till behandlingen. 27 (13,6 %) patienter drabbades av allvarliga biverkningar och 10 (5,1 %) hade biverkningar som ledde till att studiebehandlingen sattes ut permanent. Inga nya säkerhetsproblem har framkommit hos patienter med LHON rekryterade till studien LEROS.

PAROS var en icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkännts utformad för att samla in långitudinella data om säkerhet och effekt i rutinmässig klinisk miljö från patienter som förskrivits Raxone för behandling av LHON. Denna studie utfördes vid 26 kliniker i 6 europeiska länder (Österrike, Frankrike, Tyskland, Grekland, Italien och Nederländerna).

I PAROS-studien av långsiktig säkerhet fick totalt 224 LHON-patienter med en medianålder på 32,2 år behandling med Raxone vid baseline och inkluderades i säkerhetspopulationen. Över hälften av patienterna (52,2 %) hade G11778A-mutationen, 17,9 % hade T14484C-mutationen, 14,3 % hade G3460A-mutationen och 12,1 % hade andra mutationer. Tiden i behandling för dessa patienter visas i tabell 3 nedan.

**Tabell 3: Tid i behandling (säkerhetspopulation)**

| Tid i behandling | Idebenonnaiva vid baselin<br>e | Icke idebenonnaiva vid ba<br>seline | Alla |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------|
|                  |                                |                                     |      |

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

Genomsnittlig exponeringsduration är 765,4 dagar (SD 432,6 dagar)

Raxones långsiktiga säkerhetsprofil i behandlingen av patienter med LHON utvärderades under användning i rutinmässig klinisk vård.

Totalt 130 patienter (58,0 % av säkerhetspopulationen) rapporterade 382 behandlingsrelaterade biverkningar (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE). Elva (4,9 %) patienter rapporterade svåra biverkningar. Femtio (22,3 %) patienter rapporterade 82 TEAE som av prövaren bedömdes vara läkemedelsrelaterade. Trettiofyra (15,2 %) patienter fick 39 TEAE som ledde till att behandlingen med Raxone sattes ut. Tjugofem (11,2 %) patienter drabbades av 31 allvarliga TEAE.

I studien inträffade ett dödsfall hos en 81-årig manlig patient som dog av terminal prostatacancer, vilken av prövaren bedömdes som icke relaterad till Raxone.

I PAROS-studien identifierades inga nya säkerhetsproblem identifierades vid långvarig behandling med Raxone hos patienter med LHON under användning i rutinmässig klinisk vård. Den säkerhetsprofil som observerades för Raxone i PAROS var ungefär densamma som den som sågs i en tidigare öppen studie (LEROS-studien).

### Pediatrisk population

I kliniska prövningar vid Friedreichs ataxi fick 32 patienter i åldrarna 8 till 11 år och 91 patienter i åldrarna 12 till 17 år idebenon i dosen ≥900 mg/dag i upp till 42 månader.

I RHODOS och EAP vid LHON fick sammanlagt 3 patienter i åldrarna 9 till 11 år och 27 patienter i åldrarna 12 till 17 år idebenon i dosen 900 mg/dag i upp till 33 månader.

Endast nio patienter under 14 år deltog i PAROS och fick Raxone 900 mg/dag.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall".

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information om detta läkemedel som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **Farmakokinetik**

### Absorption

Föda ökar idebenons biotillgänglighet med cirka 5–7 gånger och därför bör Raxone alltid tas med mat. Tabletterna ska inte brytas eller tuggas.



Efter en oral administrering av Raxone absorberas idebenon snabbt. Vid upprepad dosering uppnås maximala plasmakoncentrationer av idebenon i genomsnitt inom 1 timme (median 0,67 h intervall: 0,33–2,00 h).

### Distribution

Enligt experimentella uppgifter passerar idebenon blod-hjärnbarriären och distribueras i hjärnvävnaden vid signifikanta koncentrationer. Efter oral administrering kan farmakologiskt relevanta koncentrationer av idebenon spåras i ögats kammarvatten.

### Metabolism

Metabolism sker genom oxidativ förkortning av sidokedjan och genom reduktion av kinonringen och konjugation till glukuronider och sulfater. Idebenon uppvisar en hög första-passagemetabolism som leder till konjugat av idebenon (glukuronider och sulfater (IDE-C)) och fas I-metaboliter QS10, QS6, och QS4 samt deras motsvarande fas II-metaboliter (glukuronider och sulfater (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). De huvudsakliga metaboliterna i plasma är IDE-C och QS4+QS4-C.

### Eliminering

Till följd av den höga första-passageeffekten kunde idebenons plasmakoncentrationer i allmänhet bara mätas upp till 6 timmar efter oral administrering av 750 mg Raxone, som antingen gavs som en enstaka oral dos eller efter upprepad (14 dagar) dosering tre gånger om dagen. Eliminering sker främst genom metabolism, där den största delen av dosen utsöndras via njurarna i form av metaboliter. Efter en enstaka eller upprepad oral dos av 750 mg Raxone var QS4+QS4-C de främsta idebenon-deriverade metaboliterna i urinen, och utgör i genomsnitt mellan 49,3 % och 68,3 % av den totalt administrerade dosen. QS6+QS6 utgjorde 6,45 % till 9,46 %, medan QS10+QS10-C och IDE+IDE-C låg nära 1 % eller under.

### Linjäritet/icke-linjäritet

I farmakokinetiska fas I-studier ökade idebenons plasmakoncentrationer proportionellt för doser från 150 mg till 1 050 mg. Varken idebenon eller dess metaboliter visade någon tidsberoende farmakokinetik.

### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Det finns inga data för dessa populationer.

### Pediatrisk population

Medan erfarenheten från kliniska pediatrika prövningar med LHON är begränsad till patienter över 14 års ålder, avslöjade inte farmakokinetiska data från farmakokinetiska populationsstudier, som omfattade pediatrika patienter över 8 år med Friedreichs ataxi, några signifikanta skillnader i farmakokinetiken för idebenon.

## **Prekliniska uppgifter**

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **Innehåll**

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idebenon.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 46 mg laktos (som monohydrat) och 0,23 mg para-orange (E110).

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Kroskarmellosnatrium

Povidon (K25)

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

#### Filmdragering

Makrogol (3350)

Poly(vinylalkohol)

Talk

Titandioxid

Para-orange FCF (E110)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

5 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Filmdragerad tablett.

Orange, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 10 mm i diameter, märkt med logon Santhera på ena sidan och "150" på andra sidan.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 150 mg Orange*, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 10 mm i diameter, märkt med logon Santhera på ena sidan och "150" på andra sidan

180 tablett(er) burk, 45664:52, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Filmdragerad tablett 150 mg