

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de idebenona.

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 46 mg de lactosa (monohidrato) y 0,23 mg de amarillo anaranjado S (E 110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color naranja, redondos, biconvexos, recubiertos con película, de 10 mm de diámetro, grabados con el logotipo de Santhera en una cara y «150» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Raxone está indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en NOHL.

Posología

La dosis recomendada de idebenona es de 900 mg diarios (300 mg, 3 veces al día).

No hay datos procedentes de ensayos clínicos controlados respecto al tratamiento continuado con idebenona durante más de 6 meses.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No son necesarios ajustes específicos de la dosis en pacientes de edad avanzada con NOHL.

Insuficiencia hepática o renal

No se ha evaluado el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Raxone en pacientes con NOHL menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos Raxone se deben tragar enteros con agua. Los comprimidos no se deben partir ni masticar. Raxone se debe administrar con alimentos, ya que estos aumentan la biodisponibilidad de idebenona.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Seguimiento

Se debe hacer un seguimiento regular de los pacientes conforme a la práctica clínica local.

Insuficiencia hepática o renal

No se dispone de datos en estas poblaciones. Por consiguiente, se deben tener precaución cuando se prescriba Raxone a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Cromaturia

Los metabolitos de idebenona tienen color y pueden causar cromaturia, es decir, una coloración pardo-rojiza de la orina. Este efecto es inocuo, no guarda relación con la hematuria y no es necesario realizar ningún cambio de dosis ni suspender el tratamiento. Se debe tener precaución con el fin de asegurar que la cromaturia no enmascare los cambios de color debidos a otros motivos (p. ej., trastornos renales o hematológicos).

Lactosa

Raxone contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia que se observa en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Raxone.

Amarillo anaranjado S

Raxone contiene el colorante amarillo anaranjado S (E 110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en seres humanos.

Los datos de los estudios *in vitro* han demostrado que idebenona y su metabolito QS10 no provocan la inhibición sistémica de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 a concentraciones de idebenona o de QS10 clínicamente relevantes. Tampoco se ha observado inducción de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Idebenona puede inhibir la glucoproteína P (gp-P), con un posible aumento de la exposición a, por ejemplo, etexilato de dabigatrán, digoxina o aliskireno. Idebenona no es un sustrato de la gp-P *in vitro*.

Teniendo en cuenta los datos de inhibición *in vitro*, no se puede excluir la inhibición presistémica de la CYP3A4 por idebenona. Se desconoce el posible aumento de la exposición a determinados sustratos de la CYP3A4 (p. ej., midazolam, triazolam, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol, terfenadina, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina, eletriptán, nisoldipino y ranolazina). Se recomienda precaución y se debe evitar en lo posible la combinación con estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de idebenona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Solo se debe administrar idebenona a mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que puedan quedarse embarazadas si se considera que los beneficios del efecto terapéutico superan a cualquier posible riesgo.

Lactancia

Los estudios en ratas han puesto de manifiesto que idebenona se excreta en la leche materna. Por consiguiente, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de idebenona en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Raxone sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para idebenona son diarrea leve o moderada (por lo general no es necesario suspender el tratamiento), nasofaringitis, tos y dolor de espalda.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos de pacientes con NOHL o en los informes posteriores a la comercialización para el uso en otras indicaciones, se han notificado las reacciones adversas que se detallan a continuación. La frecuencia de las reacciones adversas se define conforme a los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Frecuencia no conocida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del colesterol sanguíneo, aumento de los triglicéridos sanguíneos	Frecuencia conocida	no
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, delirio confusional, alucinaciones, agitación, discinesia, hipercinesia, poriomanía, mareo, cefalea, inquietud, estupor	Frecuencia conocida	no
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes	
	Náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia	Frecuencia conocida	no
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, hepatitis	Frecuencia conocida	no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito	Frecuencia conocida	no
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes	
	Dolor en las extremidades	Frecuencia conocida	no
Trastornos renales y urinarios	Hiperazoemia, cromaturia	Frecuencia conocida	no
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Frecuencia conocida	no

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha recibido ninguna notificación de sobredosis del estudio RHODOS. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 2250 mg/día; el perfil de seguridad es coherente con el que se indica en la sección 4.8.

No existe ningún antídoto específico para idebenona. Cuando sea necesario, se debe administrar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para el sistema nervioso, código ATC: aún no asignado

Idebenona, una benzoquinona de cadena corta, es un antioxidante teóricamente capaz de transferir electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, eludiendo así el complejo I y restaurando la producción de energía celular (ATP) en condiciones experimentales de

insuficiencia del complejo I. De la misma forma, en la NOHL, idebenona puede transferir electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria; de este modo, se sortea el complejo I, que está afectado por las tres mutaciones principales del ADN mitocondrial que causan la NOHL, y se restaura la producción de ATP celular.

Según este mecanismo de acción bioquímico, idebenona puede reactivar las células ganglionares de la retina (CGR), viables pero inactivas, en los pacientes con NOHL. En función del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y la proporción de CGR afectadas, idebenona puede promover la recuperación de la visión en pacientes con pérdida visual.

La eficacia y seguridad clínicas de idebenona en la NOHL se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (RHODOS).

En el estudio RHODOS se incluyó a un total de 85 pacientes con NOHL, de 14-66 años de edad, con cualquiera de las tres mutaciones principales del ADN mitocondrial (G11778A, G3460A o T14484C) y una duración de la enfermedad no mayor de 5 años. Los pacientes recibieron 900 mg/día de Raxone o placebo durante un periodo de 24 semanas (6 meses). Raxone se administró en 3 dosis diarias de 300 mg cada una, junto con las comidas.

El criterio principal de valoración, «la mejor recuperación de la agudeza visual (AV)», se definió como el resultado de la mayor mejoría de la AV que experimentó el ojo desde el momento basal hasta la semana 24, utilizando optotipos ETDRS. El criterio secundario de valoración, «el cambio en la mejor AV», se midió como la diferencia entre la mejor AV, en el ojo izquierdo o en el derecho, a las 24 semanas, comparado con el momento basal (Tabla 1).

Tabla 1: RHODOS: Mejor recuperación de la AV y cambio en la mejor AV desde el momento basal hasta la semana 24

Criterio de valoración (IT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Criterio principal de valoración: Mejor recuperación de la AV (media ± DE; IC del 95 %)	log MAR $-0,135 \pm 0,041$	log MAR $-0,071 \pm 0,053$
	log MAR $-0,064$, 3 letras ($-0,184$; $0,055$) p = 0,291	
Criterio de valoración secundario Cambio en la mejor AV (media ± DE; IC del 95 %)	log MAR $-0,035 \pm 0,046$	log MAR $-0,085 \pm 0,060$
	log MAR $-0,120$, 6 letras ($-0,255$; $0,014$) p = 0,078	

Análisis según el modelo mixto de medidas repetidas

Un paciente del grupo placebo presentó recuperación espontánea y continuada de la visión en el momento basal. La exclusión de este paciente arrojó resultados similares a los de la población IT; como era de esperar, la diferencia entre los grupos de idebenona y placebo fue ligeramente mayor.

Un análisis preespecificado en el estudio RHODOS determinó la proporción de pacientes con un ojo con $AV \leq 0,5$ log MAR en los cuales la AV se deterioró a $\geq 1,0$ log MAR. En este pequeño subgrupo (n = 8), 0 de 6 pacientes del grupo de idebenona presentaron deterioro a $\geq 1,0$ log MAR, mientras que 2 de 2 pacientes en el grupo placebo mostraron un deterioro similar.

En una única visita de seguimiento observacional del estudio RHODOS, la evaluación de la AV de 58 pacientes realizada por término medio 131 semanas después de finalizar el tratamiento indicó que el efecto de Raxone podía mantenerse.

En el estudio RHODOS se realizó un análisis de respondedores post-hoc de los pacientes para evaluar la proporción de pacientes con recuperación clínicamente relevante de la AV respecto al momento basal como mínimo en un ojo, definida de la siguiente forma: (i) mejora de la AV desde incapaz de leer una sola letra hasta capaz de leer al menos 5 letras en los optotipos ETDRS o (ii) mejora de la AV como mínimo de 10 letras en los optotipos ETDRS. Los resultados se muestran en la Tabla 2, incluidos datos de respaldo procedentes de 62 pacientes con NOHL que recibieron Raxone, en un programa de acceso ampliado (PAA) y 94 pacientes no tratados, en un estudio de recogida de datos (ERD).

Tabla 2: Proporción de pacientes con recuperación clínicamente relevante de la AV después de 6 meses desde el momento basal

RHODOS (IT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS Placebo (N = 29)
Con respuesta (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
PAA y ERD	PAA; Raxone (N = 62)	ERD; no tratados (N = 94)
Con respuesta (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

En el PAA, el número de pacientes con respuesta aumentó con una duración mayor del tratamiento, desde 19 de 62 pacientes (30,6 %) a los 6 meses hasta 17 de 47 pacientes (36,2 %) a los 12 meses.

Población pediátrica

En estudios clínicos para la ataxia de Friedreich, 32 pacientes de 8 a 11 años y 91 pacientes de 12 a 17 años recibieron idebenona a dosis ≥ 900 mg/día durante un máximo de 42 meses.

En el estudio RHODOS y el PAA para la NOHL, 3 pacientes entre 9 y 11 años y 27 pacientes de 12 a 17 años recibieron idebenona a dosis de 900 mg/día durante un máximo de 33 meses.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de idebenona en unas 5-7 veces y, por lo tanto, Raxone se debe administrar siempre con las comidas. Los comprimidos no se deben partir ni masticar.

Tras la administración oral de Raxone, idebenona se absorbe rápidamente. Con las dosis repetidas, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de idebenona por término medio en 1 hora (mediana de 0,67 horas; intervalo: 0,33-2,00 h). En los estudios farmacocinéticos de fase I, se observó un aumento proporcional de las concentraciones plasmáticas de idebenona para dosis de 150 mg a 1050 mg. Ni idebenona ni sus metabolitos mostraron una farmacocinética dependiente del tiempo.

Distribución

Los datos experimentales han demostrado que idebenona atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en concentraciones significativas en el tejido cerebral. Tras la administración oral, se detectan concentraciones farmacológicamente relevantes de idebenona en el humor acuoso del ojo.

Biotransformación

El metabolismo se realiza mediante el acortamiento oxidativo de la cadena lateral y mediante la reducción del anillo de quinona y la conjugación a glucurónidos y sulfatos. Idebenona muestra un intenso metabolismo de primer paso que da como resultado la formación de conjugados de idebenona (glucurónidos y sulfatos (IDE-C)) y los metabolitos de fase I QS10, QS6 y QS4, así como sus correspondientes metabolitos de fase II (glucurónidos y sulfatos (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Los principales metabolitos en el plasma son IDE-C y QS4+QS4-C.

Eliminación

Debido al intenso metabolismo de primer paso, las concentraciones plasmáticas de idebenona solo suelen ser medibles hasta 6 horas después de la administración oral de 750 mg de Raxone, administrados bien en una dosis oral única o bien tras dosis repetidas tres veces al día (14 días). La vía principal de eliminación es el metabolismo; la mayor parte de la dosis excretada a través de los riñones está en forma de metabolitos. Tras una dosis oral única o repetida de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C fue el derivado metabólico de idebenona más abundante en la orina y representó por término medio entre el 49,3 % y el 68,3 % de la dosis total administrada. QS6+QS6 representó del 6,45 % al 9,46 %, mientras que QS10+QS10-C y IDE+IDE-C supusieron alrededor del 1 % o menos.

Insuficiencia hepática o renal

No se dispone de datos en estas poblaciones.

Población pediátrica

Aunque la experiencia procedente de ensayos clínicos en población pediátrica con NOHL se limita a pacientes a partir de 14 años de edad, los datos farmacocinéticos de los estudio de farmacocinética poblacional, que incluyeron pacientes pediátricos con ataxia de Friedreich a partir de 8 años de edad, no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética de idebenona.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Povidona K25
Estearato de magnesio
Sílice coloidal

Recubrimiento

Macrogol 3350
Alcohol poli(vinílico)
Talco
Dióxido de titanio
Amarillo anaranjado S (E 110)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad, de color blanco, con tapón de polipropileno de cierre a rosca, precinto de seguridad a prueba de niños, de color blanco, que contienen 180 comprimidos recubiertos con película.-

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania
Teléfono: +49 (0) 7621 1690 200
Fax: +49 (0) 7621 1690 201
Correo electrónico: office@santhera.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1020/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH Marie-Curie Strasse 8 79539 Lorrach ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 12 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14, apartado 8, del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha
A fin de investigar con más profundidad los beneficios de Raxone en el tratamiento de pacientes con NOHL, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio observacional externo, abierto y controlado sobre la evolución natural, a fin de evaluar la eficacia y seguridad de Raxone en el tratamiento de pacientes con NOHL, incluido el tratamiento a largo plazo.	Deberán presentarse informes intermedios en el momento de la reevaluación anual. Fecha del Informe final: 31 de agosto de 2020
A fin de investigar con más profundidad los beneficios de Raxone en el tratamiento de pacientes con NOHL, el TAC debe mantener y ampliar el estudio de recogida de datos históricos para los datos de agudeza visual de los pacientes con NOHL, que sirva como control externo del estudio abierto.	Deberán presentarse informes intermedios en el momento de la reevaluación anual. Fecha del Informe final: 31 de agosto de 2020
Estudio observacionales posautorización de seguridad (PASS, por sus siglas en inglés): A fin de investigar la seguridad de Raxone en el tratamiento de pacientes con NOHL, el TAC debe generar una base de datos según un protocolo acordado a partir de un registro de exposición al fármaco de los pacientes a los que se ha prescrito Raxone para el tratamiento de la NOHL en la práctica clínica. El registro se utilizará también para generar datos sobre la eficacia a largo plazo.	Deberán presentarse informes en el momento de la reevaluación anual.
El TAC deberá hacer un seguimiento de los pacientes incluidos en el actual programa de acceso ampliado y presentar los resultados finales.	Deberán presentarse informes intermedios en el momento de la reevaluación anual. Fecha del Informe final: 31 de agosto de 2019

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJAS/ETIQUETAS DE LOS FRASCOS DE HDPE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos recubiertos con película idebenona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de idebenona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo anaranjado S (E 110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Por vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Straße 8
D-79539 Lörrach
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1020/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Raxone 150 mg

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Raxone 150 mg comprimidos recubiertos con película idebenona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Raxone y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Raxone
3. Cómo tomar Raxone
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Raxone
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Raxone y para qué se utiliza

Raxone contiene un principio activo denominado idebenona.

Idebenona se utiliza para tratar la alteración visual en adultos y adolescentes con una enfermedad de los ojos llamada Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

- Se trata de un trastorno hereditario, es decir, característico de algunas familias.
- Está provocado por una alteración de los genes (una “mutación genética”) que afecta a la capacidad de las células del ojo para producir la energía que necesitan para funcionar normalmente, de manera que se vuelven inactivas.
- La NOHL puede provocar una pérdida de visión debido a la inactividad de las células responsables de la misma.

El tratamiento con Raxone puede restaurar la capacidad de las células para producir energía y permitir que las células inactivas funcionen de nuevo. Esto puede llevar a una cierta mejoría en la visión perdida.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Raxone

No tome Raxone:

- si es alérgico a idebenona o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Raxone si:

- tiene cualquier trastorno de la sangre, el hígado o los riñones.

Cambio en el color de la orina

Raxone puede hacer que la orina se vuelva de color marrón rojizo. Este cambio de color no es peligroso (no significa que el tratamiento deba cambiar). Sin embargo, el cambio de color puede significar problemas en los riñones o la vejiga.

- Consulte al médico si su orina cambia de color.
- Puede que deban hacerle unas pruebas de orina para asegurarse de que el cambio de color no enmascara otros problemas.

Pruebas

El médico comprobará su visión antes de que comience a tomar este medicamento y, posteriormente, en visitas regulares mientras lo esté tomando.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe utilizarse en niños, debido a que no se sabe si Raxone funciona o es seguro en pacientes menores de 12 años.

Uso de Raxone con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden interactuar con Raxone. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente los que se utilizan para:

- tratar el insomnio (midazolam, triazolam)
- reducir los niveles de colesterol o prevenir las enfermedades cardiovasculares (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
- tratar las alergias (antihistamínicos como astemizol, mizolastina, terfenadina)
- tratar la presión arterial elevada y el dolor en el pecho (bepridil, nisoldipino, ranolazina)
- tratar el ardor de estómago (cisaprida)
- tratar la fibrilación auricular (dofetilida)
- tratamiento de la dependencia de los opioides (levacetilmetadol)
- controlar los tics musculares y del habla característicos de síndrome de Gilles de la Tourette (pimozida)
- tratar los trastornos del ritmo cardíaco (quinidina)
- tratar los trastornos psicóticos (antipsicóticos como sertindol)
- tratar la migraña (dihidroergotamina, ergotamina, eletriptán)
- controlar el sangrado excesivo tras el parto (ergometrina, metilergometrina).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Su médico le recetará Raxone solo si los beneficios del tratamiento son superiores a los riesgos para el feto.
- Raxone puede pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, su médico comentará con usted si es mejor que deje de dar el pecho o que deje de tomar el medicamento. Se tendrán en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y los beneficios del medicamento para usted.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Raxone afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Raxone contiene lactosa y amarillo anaranjado S (E 110)

- Raxone contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a la lactosa o que no puede tolerar o digerir ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.
- Raxone contiene el colorante amarillo anaranjado S (también conocido como E 110). Esta sustancia puede provocar reacciones alérgicas.

3. **Cómo tomar Raxone**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

La dosis recomendada es de 2 comprimidos tres veces al día (un total de 6 comprimidos diarios).

Cómo tomar este medicamento

- Tome los comprimidos con alimentos, ya que de esta forma pasará más cantidad de medicamento del estómago a la sangre.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de líquido.
- No triture ni mastique los comprimidos.
- Tome los comprimidos a la misma hora cada día. Por ejemplo, por la mañana con el desayuno, a mediodía con la comida y por la noche con la cena.

Si toma más Raxone del que debe

Si toma más Raxone del que debe, hable con su médico lo antes posible.

Si olvidó tomar Raxone

Si olvidó tomar una dosis, sátese la dosis olvidada. Tome la próxima dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Raxone

Hable con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Se pueden producir los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Nasofaringitis (resfriado)
- tos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- diarrea (leve a moderada; por lo general, no es necesario suspender el tratamiento)
- dolor de espalda

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- bronquitis
- cambios en los resultados de los análisis de sangre: niveles bajos de glóbulos blancos o niveles bajos de glóbulos rojos o niveles bajos de plaquetas
- resultados analíticos que indican un aumento del colesterol o las grasas en la sangre
- convulsiones, sensación de confusión, ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones), sensación de excitación, movimientos que no puede controlar, tendencia a abstraerse, sensación de mareo, dolor de cabeza, sensación de cansancio, falta de energía
- náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor de estómago
- resultados analíticos que indican un aumento de los niveles sanguíneos de ciertas enzimas hepáticas, que indican problemas de hígado, niveles elevados de bilirrubina (que pueden hacer que la piel y el blanco de los ojos se vuelva de color amarillo), hepatitis
- erupción, picor
- dolor en las extremidades

- resultados analíticos que indican niveles elevados de nitrógeno en la sangre; cambios en el color de la orina
- sensación de malestar general

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Raxone

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Raxone

- El principio activo es la idebenona. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de idebenona.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K25, estearato de magnesio y sílice coloidal.
Recubrimiento del comprimido: macrogol, alcohol poli(vinílico), talco, dióxido de titanio, amarillo anaranjado S (E 110).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos Raxone son de color naranja, redondos, de 10 mm de diámetro, grabados con el logotipo de Santhera en una cara y «150» en la otra.
- Raxone se suministra en frascos de plástico de color blanco. Cada frasco contiene 180 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania
Teléfono: +49 (0) 7621 1690 200
Fax: +49 (0) 7621 1690 201
Correo electrónico: office@santhera.com

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS
POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el Informe Público Europeo de Evaluación.