

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Raxone 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idébénone.

Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé contient 46 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,23 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé orange, rond, biconvexe de 10 mm de diamètre, gravé «150» sur une face et avec le logo de Santhera sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Raxone est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la NOHL.

Posologie

La dose recommandée est de 900 mg/jour d'idébénone (300 mg, 3 fois par jour).

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant le traitement continu par l'idébénone au-delà de 6 mois.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique spécifique n'est nécessaire pour le traitement de la NOHL chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique ou rénale

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'ont pas été étudiés. La prudence est recommandée pour le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Raxone chez les patients atteints de NOHL âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de Raxone doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni cassés ni mâchés. Raxone doit être administré avec de la nourriture parce que les aliments augmentent la biodisponibilité de l'idébénone.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

Les patients doivent être surveillés régulièrement conformément aux pratiques locales en vigueur.

Insuffisance hépatique ou rénale

Aucune donnée n'est disponible dans ces populations. Par conséquent, Raxone doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Chromaturie

Les métabolites de l'idébénone sont colorés et peuvent entraîner une chromaturie, c'est-à-dire une coloration rougeâtre marron des urines. Cet effet est sans danger, n'est pas associé à une hématurie, et ne nécessite pas d'adaptation posologique ni l'arrêt du traitement. Toutefois, il est nécessaire de s'assurer que la chromaturie ne masque pas de modification de la couleur des urines qui aurait une autre origine (par exemple, des troubles rénaux ou des anomalies sanguines).

Lactose

Raxone contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Jaune orangé S

Raxone contient du jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Les données d'études *in vitro* ont montré que l'idébénone et son métabolite QS10 n'exercent pas d'inhibition systémique des isoformes du cytochrome P450: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et

3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. De plus, aucune induction des CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 n'a été observée.

L'idébénone peut inhiber la glycoprotéine-P (gp-P) avec une éventuelle augmentation de l'exposition, par exemple, à l'etexilate de dabigatran, à la digoxine ou à l'aliskiren. L'idébénone n'est pas un substrat de la gp-P *in vitro*.

D'après les données d'inhibition *in vitro*, l'inhibition pré-systémique du CYP3A4 par l'idébénone ne peut être exclue. La possible augmentation de certains substrats du CYP3A4 (par exemple, midazolam, triazolam, atorvastatine, lovastatine, simvastatine, astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacétylméthadol, mizolastine, pimozid, quinidine, sertindol, terfenadine, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine, eletriptan, nisoldipine et ranolazine) est inconnue. La prudence est recommandée et il convient d'éviter autant que possible l'association avec ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'idébénone chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. L'idébénone ne doit être administrée à des femmes enceintes ou à des femmes en âge de procréer susceptibles de devenir enceintes que s'il est estimé que les bénéfices de l'effet thérapeutique sont supérieurs aux risques potentiels.

Allaitement

Des études réalisées chez le rat ont montré que l'idébénone est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à l'effet de l'exposition à l'idébénone sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Raxone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'idébénone sont: diarrhées légères à modérées (ne nécessitant habituellement pas l'interruption du traitement), rhinopharyngite, toux et douleurs dorsales.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables émergeant des essais cliniques chez les patients atteints de NOHL ou signalés après la mise sur le marché dans d'autres indications sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Terme privilégié	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquents
	Bronchite	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de triglycérides	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	convulsions, délire, hallucinations, agitation, dyskinésie, hyperkinésie, poriomanie, vertiges, maux de tête, impatience, stupeur	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquents
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquents
	Nausées, vomissements, anorexie, dyspepsie	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation du taux sanguin de bilirubine, hépatite	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée, prurit	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Fréquents
	Douleurs aux extrémités	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Azotémie, chromaturie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	Fréquence indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans l'étude RHODOS. Des doses allant jusqu'à 2250 mg/jour ont été administrées dans des études cliniques montrant un profil de sécurité cohérent avec celui indiqué dans la rubrique 4.8.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'idébénone. Si nécessaire, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments pour le système nerveux, Code ATC: **non encore attribué**

L'idébénone, une benzoquinone à chaîne courte, est un antioxydant supposé être capable de transférer des électrons directement sur le complexe III de la chaîne de transport des électrons mitochondriale, évitant ainsi le complexe I et restaurant la production d'énergie cellulaire (ATP) dans des conditions expérimentales de déficience du complexe I. De même, chez les patients atteints de NOHL, l'idébénone peut transférer des électrons directement sur le complexe III de la chaîne de transport des électrons, court-circuitant ainsi le complexe I qui est affecté par les trois principales mutations de l'ADN mitochondrial causant la NOHL, et restaurant la production d'énergie cellulaire ATP.

Selon ce mode d'action biochimique, l'idébénone peut réactiver les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) qui sont viables mais inactives chez les patients atteints de NOHL. En fonction du temps écoulé depuis le début des symptômes et de la proportion de CGR déjà affectées, l'idébénone peut favoriser la récupération de la vision chez les patients qui présentent une perte de vision.

La sécurité et l'efficacité cliniques de l'idébénone dans le traitement de la NOHL ont été évaluées dans une étude en double insu, randomisée, contrôlée contre placebo (RHODOS).

Un total de 85 patients atteints de NOHL, âgés de 14 à 66 ans, présentant l'une des 3 principales mutations de l'ADN mitochondrial (G11778A, G3460A ou T14484C) et dont la durée de la maladie n'était pas supérieure à 5 ans ont été inclus dans l'étude RHODOS. Les patients ont reçu soit 900 mg/jour de Raxone soit un placebo pendant une période de 24 semaines (6 mois). Raxone a été administré en 3 doses quotidiennes de 300 mg au cours des repas.

Le critère principal d'évaluation «meilleure récupération d'acuité visuelle (AV)» a été défini comme le résultat de l'œil qui subissait la meilleure amélioration de l'AV entre l'inclusion et la 24^e semaine mesurée avec l'échelle ETDRS. Le critère d'évaluation secondaire «variation de la meilleure AV» a été mesuré comme la différence entre la meilleure AV de l'œil droit ou de l'œil gauche à 24 semaines et celle à l'inclusion (Tableau 1).

Tableau 1: RHODOS: Meilleure récupération d'AV et variation de la meilleure AV entre l'inclusion et la 24^e semaine

Critère d'évaluation (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Critère principal d'évaluation: Meilleure récupération d'AV (moyenne ± SE; IC à 95 %)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 lettres (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Critère d'évaluation secondaire: Variation de la meilleure AV (moyenne ± SE; IC à 95 %)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 lettres (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analyse selon un modèle mixte pour mesures répétées

Un patient dans le groupe sous placebo présentait une récupération spontanée continue de la vision à l'inclusion. L'exclusion de ce patient a conduit à des résultats similaires à ceux obtenus dans la population ITT; comme on pouvait s'y attendre, la différence entre le groupe traité par l'idébénone et le groupe placebo était légèrement plus importante.

Une analyse prédéfinie dans l'étude RHODOS a déterminé la proportion de patients ayant une AV à l'inclusion $\leq 0,5$ logMAR dans un œil et dont l'AV s'était détériorée pour atteindre une valeur $\geq 1,0$ logMAR. Dans ce petit sous-groupe de patients (n = 8), aucun des 6 patients dans le groupe traité par l'idébénone n'a présenté de détérioration d'AV $\geq 1,0$ logMAR alors que les 2 patients du groupe placebo présentaient cette détérioration d'AV.

Dans une étude observationnelle de suivi (visite unique) de RHODOS, les évaluations de l'AV de 58 patients obtenues sur une moyenne de 131 semaines après l'interruption du traitement indiquent que l'effet de Raxone peut être maintenu.

Une analyse de réponse post-hoc a été réalisée dans l'étude RHODOS pour évaluer la proportion de patients qui ont présenté une récupération d'AV cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion, dans au moins un œil, défini comme étant: (i) l'amélioration de l'AV telle que le patient passe d'une incapacité à lire une seule lettre à la capacité à lire au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS; ou (ii) l'amélioration de l'AV d'au moins 10 lettres sur l'échelle ETDRS. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 qui comprend des données provenant de 62 patients atteints de NOHL traités par Raxone dans le cadre d'un programme d'accès élargi (PAE) et de 94 patients non traités dans le cadre d'une enquête sur les enregistrements de cas (EEC).

Tableau 2: Proportion de patients présentant une récupération de l'AV cliniquement pertinent 6 mois après l'inclusion.

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS Placebo (N = 29)
Patients présentant une réponse (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
PAE et EEC	PAE-Raxone (N = 62)	EEC-sans traitement (N = 94)
Patients présentant une réponse (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Dans le PAE, le nombre de patients présentant une réponse a augmenté avec la durée du traitement, passant de 19 patients sur 62 (30,6 %) après 6 mois à 17 patients sur 47 (36,2 %) après 12 mois.

Population pédiatrique

Dans les essais cliniques sur l'Ataxie de Friedreich, 32 patients âgés de 8 à 11 ans et 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu de l'idébénone à des doses ≥ 900 mg/jour pendant jusqu'à 42 mois.

Dans l'étude RHODOS et le programme PAE sur la NOHL, un total de 3 patients âgés entre 9 et 11 ans et de 27 patients âgés entre 12 et 17 ans ont reçu de l'idébénone à une dose de 900 mg/jour pendant une durée qui pouvait aller jusqu'à 33 mois.

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les aliments augmentent la biodisponibilité de l'idébénone d'environ 5-7 fois. Par conséquent, Raxone doit toujours être administré avec de la nourriture. Les comprimés ne doivent être ni cassés ni mâchés.

Après administration orale de Raxone, l'idébénone est rapidement absorbé. Lors d'administrations répétées, les concentrations plasmatiques maximales d'idébénone sont atteintes en moyenne en 1 heure (médiane: 0,67 h, intervalle: 0,33-2,00 h). Dans les études de pharmacocinétique de phase I, des augmentations proportionnelles des concentrations plasmatiques d'idébénone ont été observées pour des doses allant de 150 mg à 1050 mg. Ni l'idébénone ni ses métabolites n'ont montré de pharmacocinétique temps-dépendante.

Distribution

Les données expérimentales ont montré que l'idébénone traverse la barrière hémato-encéphalique et est distribuée à de fortes concentrations dans le tissu cérébral. Après administration orale, des concentrations d'idébénone pharmacologiquement actives sont détectables dans l'humeur aqueuse de l'œil.

Biotransformation

Le métabolisme est effectué par une réaction d'oxydation qui raccourcit la chaîne latérale, une réduction du cycle quinonique et une conjugaison en glucuronides et en sulfates. L'idébénone subit un métabolisme de premier passage élevé conduisant à des formes conjuguées d'idébénone (glucuronides et sulfates (IDE-C)), aux métabolites de phase I QS10, QS6 et QS4, ainsi qu'aux métabolites de phase II correspondants (glucuronides et sulfates (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Les principaux métabolites plasmatiques sont IDE-C et QS4+QS4-C.

Élimination

Du fait de l'effet de premier passage élevé, les concentrations plasmatiques d'idébénone n'ont été généralement mesurables que 6 heures après l'administration orale de 750 mg de Raxone, soit en dose orale unique, soit après administration répétée (14 jours) deux fois par jour. La principale voie d'élimination est le métabolisme, la majorité de la dose étant excrétée par les reins sous forme de métabolites. Après administration orale unique ou répétée de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C étaient les métabolites dérivés de l'idébénone les plus importants retrouvés dans les urines, correspondant en moyenne à 49,3 % - 68,3 % de la dose totale administrée, alors que QS6+QS6 représentaient 6,45 % à 9,46 % et QS10+QS10-C et IDE+IDE-C 1% ou moins.

Insuffisance hépatique ou rénale

Aucune donnée n'est disponible dans ces populations.

Population pédiatrique

Alors que les données des études cliniques dans la population pédiatrique sont limitées à des patients âgés de 14 ans et plus, les données de pharmacocinétique provenant d'études pharmacocinétiques de population, qui comprenaient des patients pédiatriques atteints d'Ataxie de Friedreich âgés de 8 ans et plus, n'ont révélé aucune différence significative au niveau de la pharmacocinétique de l'idébénone.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Povidone K25

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale

Pelliculage
Macrogol 3350
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane
Jaune orangé S (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute-densité munis d'un bouchon sécurité-enfant «quart de tour» blanc en polypropylène, contenant 180 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne
Tél: +49 (0) 7621 1690 200
Fax: +49 (0) 7621 1690 201
Email: office@santhera.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1020/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 12 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin d'évaluer plus précisément les bénéfices de Raxone dans le traitement des patients atteints de NOHL, le TMM doit réaliser et soumettre les résultats d'une étude interventionnelle ouverte, comparativement à l'évolution naturelle de la maladie d'un groupe contrôle externe, cet essai visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de Raxone dans le traitement des patients atteints de NOHL, y compris le traitement à long terme.	Des rapports intermédiaires doivent être soumis au moment de la réévaluation annuelle. Date limite de soumission du rapport final: 31 août 2020
Afin d'évaluer plus précisément les bénéfices de Raxone dans le traitement des patients atteints de NOHL, le TMM doit maintenir et étendre l'enquête sur les enregistrements de données d'acuité visuelle issues de cas historiques de patients atteints de NOHL pour servir de contrôle externe à l'étude ouverte.	Des rapports intermédiaires doivent être soumis au moment de la réévaluation annuelle. Date limite de soumission du rapport final: 31 août 2020
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): afin d'évaluer plus précisément la sécurité de Raxone dans le traitement des patients atteints de NOHL, le TMM doit produire des données selon un protocole validé à partir d'un registre d'exposition au médicament, issu des données de pratique clinique, pour les patients chez qui Raxone a été prescrit pour le traitement de la NOHL. Le registre doit également être utilisé pour produire des données sur l'efficacité à long terme.	Des rapports doivent être fournis au moment de la réévaluation annuelle.
Le TMM doit suivre les patients dans la cadre du programme d'accès élargi existant et soumettre les résultats finaux.	Des rapports intermédiaires doivent être soumis au moment de la réévaluation annuelle. Date limite de soumission du rapport final: 31 août 2019

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTONS/ÉTIQUETTE DU FLACON PEHD

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Raxone 150 mg comprimés pelliculés
idébénone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idébénone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1020/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Raxone 150 mg

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Raxone 150 mg comprimés pelliculés idébénone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Raxone et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Raxone?
3. Comment prendre Raxone?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Raxone?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Raxone et dans quel cas est-il utilisé?

Raxone contient une substance appelée idébénone.

L'idébénone est utilisée dans le traitement des troubles de la vision chez les adultes et les adolescents atteints d'une maladie oculaire appelée neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

- Cette affection oculaire est héréditaire – c'est à dire qu'elle se transmet au sein des familles.
- Elle est causée par un problème génétique (appelé «mutation génétique») qui affecte la capacité des cellules oculaires à produire l'énergie dont elles ont besoin pour fonctionner normalement, de sorte qu'elles deviennent inactives.
- La NOHL peut conduire à une perte de la vue du fait de l'inactivité des cellules responsables de la vision.

Le traitement avec Raxone peut restaurer la capacité des cellules à produire de l'énergie et permet ainsi aux cellules oculaires inactives de fonctionner à nouveau. Cela peut conduire à une amélioration de la vue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Raxone?

Ne prenez jamais Raxone:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'idébénone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Raxone:

- si vous avez des problèmes sanguins, hépatiques ou rénaux.

Modifications de la couleur des urines

Raxone peut colorer vos urines en rougeâtre marron. Cette modification de la couleur est sans danger – cela ne signifie pas que votre traitement doit être modifié. Cependant, la modification de couleur pourrait signifier que vous avez des problèmes de reins ou de vessie.

- Informez votre médecin si vos urines changent de couleur.
- Il peut faire pratiquer une analyse d'urine pour s'assurer que la modification de couleur ne masque pas d'autres problèmes.

Tests

Votre médecin contrôlera votre vue avant que vous commenciez à prendre ce médicament puis lors de visites régulières au cours du traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants car on ne sait pas si Raxone est sûr ou agit chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Raxone

Certains médicaments peuvent interagir avec Raxone. Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier l'un des médicaments suivants:

- les médicaments destinés à traiter l'insomnie (midazolam, triazolam)
- les médicaments destinés à diminuer le taux de cholestérol ou à la prévention des maladies cardiovasculaires (atorvastatine, lovastatine, simvastatine)
- les antihistaminiques destinés à traiter les allergies (astémizol, mizolastine, terfenadine)
- les médicaments destinés à traiter l'hypertension artérielle et les douleurs à la poitrine (bepridil, nisoldipine, ranolazine)
- les médicaments destinés à traiter les difficultés à respirer (cisaprid)
- les médicaments destinés à traiter la fibrillation auriculaire (dofetilid)
- les médicaments destinés à la gestion de la dépendance aux opioïdes (levacétylméthadol)
- les médicaments destinés à traiter les tics musculaires et de l'élocution associés au syndrome de Tourette (pimozid)
- les médicaments destinés à traiter les troubles du rythme cardiaque (quinidine)
- les médicaments antipsychotiques (sertindol)
- les médicaments destinés à traiter la migraine (dihydroergotamine, ergotamine, eletriptan)
- les médicaments destinés à contrôler les saignements excessifs après l'accouchement (ergométrine, méthylergométrine).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- Votre médecin ne vous prescrira Raxone que si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques pour l'enfant à naître.
- Raxone peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin discutera avec vous pour décider si vous devez interrompre l'allaitement ou arrêter de prendre le médicament en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Raxone ne devrait avoir aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Raxone contient du lactose et du jaune orangé S (E110).

- Raxone contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance au lactose ou que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
- Raxone contient un colorant appelé «jaune orangé S» (aussi dénommé E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Raxone?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose prendre

La dose recommandée est de 2 comprimés trois fois par jour - 6 comprimés par jour au total.

Prendre ce médicament

- Prenez vos comprimés avec de la nourriture - cela favorise le passage du médicament de votre estomac dans votre sang.
- Avalez les comprimés entiers, avec un verre de liquide.
- N'écrasez pas ou ne mâchez pas les comprimés.
- Prenez les comprimés à la même heure chaque jour. Par exemple, le matin au petit déjeuner, le midi au déjeuner et le soir au dîner.

Si vous avez pris plus de Raxone que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Raxone que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Raxone

Si vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez le prochain comprimé à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Raxone

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament:

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10):

- rhinopharyngite (rhume)
- toux

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- diarrhées (légères à modérées qui ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement)
- douleurs dorsales

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- bronchite
- modifications des résultats des analyses sanguines: faible taux de globules blancs, ou faible taux de globules rouges, ou faible taux de plaquettes
- augmentation du taux de cholestérol ou de graisses dans le sang – démontrée dans les tests
- spasmes, confusion, voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations), excitation, mouvements incontrôlés, tendance à l'anxiété, sensation de vertiges, maux de tête, agitation, manque d'énergie
- nausées, vomissements, perte d'appétit, maux d'estomac

- taux élevés d'enzymes hépatiques dans l'organisme qui signifie que vous avez des problèmes hépatiques – démontrés dans les tests, taux élevés de «bilirubine» – qui peuvent engendrer un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, hépatite
- éruption cutanée, démangeaisons
- douleurs aux extrémités
- taux élevés d'azote dans le sang - démontrés dans les tests, modification de la couleur des urines
- sensation générale d'inconfort

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Raxone?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Raxone

- La substance active est l'idébénone. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idébénone.
- Les autres composants sont:
Noyau du comprimé: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K25, stéarate de magnésium et silice colloïdale.
Pelliculage du comprimé: macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, jaune orangé S (E110).

Qu'est ce que Raxone et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Raxone sont des comprimés orange, ronds de 10 mm de diamètre, gravés «150» sur une face et avec le logo de Santhera sur l'autre face.
- Raxone est conditionné dans des flacons en plastique blanc. Chaque flacon contient 180 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
 Marie-Curie Strasse 8
 79539 Lörrach
 Allemagne
 Tél: +49 (0) 7621 1690 200
 Fax: +49 (0) 7621 1690 201
 Email: office@santhera.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES PRÉSENTÉES
PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.