

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raxone 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idebenone.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 46 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,23 mg di giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa- rivestita con film.

Compressa rivestita con film-biconvessa, rotonda, di colore arancione, del diametro di 10 mm, con impresso il logo Santhera su un lato e '150' sull'altro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Raxone è indicato per il trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella LHON.

Posologia

La dose raccomandata è di 900 mg/die di idebenone (300 mg, 3 volte al giorno).

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati riguardanti il trattamento continuo con idebenone oltre 6 mesi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un particolare aggiustamento della dose per il trattamento della LHON in pazienti anziani.

Compromissione epatica o renale

I pazienti con compromissione epatica o renale non sono stati studiati. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Raxone in pazienti affetti da LHON di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Raxone compresse rivestite con film devono essere inghiottite intere con acqua. Le compresse non devono essere spezzate o masticate. Raxone deve essere somministrato con il cibo, perché il cibo aumenta la biodisponibilità di idebenone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio

I pazienti devono essere monitorati regolarmente secondo la pratica clinica locale.

Compromissione epatica o renale

Non sono disponibili dati in queste popolazioni. Pertanto, occorre usare cautela nel prescrivere Raxone a pazienti con compromissione epatica o renale.

Cromaturia

I metaboliti di idebenone sono colorati e possono causare cromaturia, ossia una colorazione marrone-rossastra delle urine. L'effetto è innocuo, non è associato a ematuria e non richiede un adattamento della dose o l'interruzione del trattamento. Occorre usare cautela per garantire che la cromaturia non mascheri alterazioni del colore dovute ad altri motivi (ad es. patologie renali o ematiche).

Lattosio

Raxone contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Raxone.

Giallo tramonto

Raxone contiene giallo tramonto (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione nell'uomo.

I dati derivati dagli studi *in vitro* hanno dimostrato che idebenone e il suo metabolita QS10 non esercitano un'inibizione sistemica delle isoforme del citocromo P450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, a concentrazioni clinicamente rilevanti di idebenone o QS10. Inoltre, non è stata osservata un'induzione di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Idebenone può inibire la glicoproteina P (P-gp) con possibile aumento dell'esposizione ad es. di dabigatran etexilato, digossina o aliskiren. Idebenone non è un substrato per la P-gp *in vitro*.

Considerati i dati di inibizione *in vitro*, non si può escludere un'inibizione presistemica del CYP3A4 da parte di idebenone. Non è noto il possibile aumento dell'esposizione di alcuni substrati del CYP3A4 (ad es. midazolam, triazolam, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo, mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo, terfenadina, diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina, eletriptan, nisoldipina e ranolazina). Si raccomanda cautela e l'associazione di questi medicinali deve essere evitata se possibile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di idebenone nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Idebenone deve essere somministrato a donne in gravidanza o a donne in età fertile con probabilità di iniziare una gravidanza solo se si ritiene che il beneficio dell'effetto terapeutico superi il potenziale rischio.

Allattamento

Gli studi condotti nei ratti hanno dimostrato che idebenone è escreto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sugli effetti dell'esposizione a idebenone sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Raxone non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse a idebenone più comunemente segnalate sono diarrea da lieve a moderata (che di solito non richiede l'interruzione del trattamento), nasofaringite, tosse e dolore dorsale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse emerse dagli studi clinici condotti su pazienti con LHON o segnalate dopo l'immissione in commercio per altre indicazioni sono riportate nella tabella di seguito. Le classi di frequenza sono definite in base alla convezione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Molto comune
	Bronchite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento della colesterolemia, aumento della trigliceridemia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Crisi convulsiva, stato confusionale, allucinazioni, agitazione, discinesia, ipercinesia, poriomania, capogiro, mal di testa, irrequietezza, torpore	Non nota

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea, vomito, anoressia, dispepsia	Non nota
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento di fosfatasi alcalina ematica, aumento di lattato deidrogenasi ematica, aumento di gamma-glutamilttransferasi, aumento di bilirubinemia, epatite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
	Dolore alle estremità	Non nota
Patologie renali e urinarie	Iperazotemia, cromaturia	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Non nota

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato segnalato dallo studio RHODOS. Dosi fino a 2250 mg/die sono state somministrate negli studi clinici, evidenziando un profilo di sicurezza coerente con quello riportato nel paragrafo 4.8.

Non esiste un antidoto specifico per idebenone. Se necessario, deve essere istituito un trattamento sintomatico di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, Codice ATC: **non ancora assegnato**

Idebenone, un benzochinone a catena corta, è un antiossidante che si ritiene in grado di trasferire gli elettroni direttamente al complesso III della catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri, aggirando così il complesso I e ripristinando la generazione dell'energia cellulare (ATP) in condizioni sperimentali di deficit del complesso I. Analogamente, nella LHON idebenone è in grado di trasferire gli elettroni direttamente al complesso III della catena di trasporto degli elettroni, aggirando così il complesso I, interessato da tutte le tre mutazioni primarie del mtDNA che causano la LHON, e ripristinando la generazione di ATP cellulare.

In base a questa modalità d'azione biochimica, idebenone può riattivare le cellule gangliari retiniche (RGS) vitali ma inattive nei pazienti affetti da LHON. A seconda del tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi e alla percentuale di RGC già colpite, idebenone può favorire il recupero della vista nei pazienti che manifestano perdita della vista.

La sicurezza e l'efficacia clinica di idebenone nella LHON sono state valutate in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (RHODOS).

Nello studio RHODOS, sono stati arruolati in totale 85 pazienti affetti da LHON, di età compresa tra 14 e 66 anni, con una qualsiasi delle 3 mutazioni primarie del mtDNA (G11778A, G3460A o T14484C) e una durata della malattia non superiore a 5 anni. I pazienti sono stati trattati con 900 mg/die di Raxone o placebo per un periodo di 24 settimane (6 mesi). Raxone è stato somministrato in 3 dosi giornaliere da 300 mg ciascuna, con i pasti.

L'endpoint primario "migliore recupero dell'acuità visiva (AV)" è stato definito come il risultato del miglioramento più positivo dell'AV manifestato dall'occhio, dal basale alla settimana 24, utilizzando le tavole ETDRS. L'endpoint secondario principale "variazione nella migliore AV" è stato misurato come differenza tra la migliore AV nell'occhio sinistro o destro, a 24 settimane, rispetto al basale (Tabella 1).

Tabella 1: RHODOS: Migliore recupero dell'acuità visiva e variazione nella migliore AV, dal basale alla settimana 24

Endpoint (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Endpoint primario: Migliore recupero dell'AV (media ± ES; IC al 95%)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 lettere (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Endpoint secondario principale: Variazione nella migliore AV (media ± ES; IC al 95%)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 lettere (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analisi in base ad un Modello Misto per Misure Ripetute (MMRM)

Un paziente nel gruppo placebo ha presentato un recupero spontaneo continuo della vista al basale. L'esclusione di questo paziente ha prodotto risultati simili a quelli della popolazione ITT; come prevedibile, la differenza tra il braccio idebenone e il braccio placebo è stata leggermente maggiore.

Un'analisi predefinita nello studio RHODOS ha determinato la proporzione di pazienti con un occhio con AV al basale di $\leq 0,5$ logMAR nei quali l'AV si è deteriorata a $\geq 1,0$ logMAR. In questo piccolo sottogruppo di pazienti (n = 8), 0 pazienti su 6 del gruppo idebenone hanno avuto un deterioramento a $\geq 1,0$ logMAR, mentre 2 pazienti su 2 del gruppo placebo hanno evidenziato tale deterioramento.

Uno studio di follow-up osservazionale a visita singola delle valutazioni dell'AV di RHODOS, da 58 pazienti, ottenute in media 131 settimane dopo l'interruzione del trattamento, indica che l'effetto di Raxone può essere mantenuto.

Un'analisi post-hoc dei responder è stata eseguita nello studio RHODOS, valutando la percentuale di pazienti che hanno avuto un recupero dell'AV clinicamente rilevante rispetto al basale in almeno un occhio, definito come uno dei seguenti: (i) miglioramento dell'AV da incapace di leggere una singola lettera a in grado di leggere almeno 5 lettere sulla tavola ETDRS; oppure (ii) miglioramento dell'AV di almeno 10 lettere sulla tavola ETDRS. I risultati sono riportati nella Tabella 2, inclusi i dati di supporto derivati da 62 pazienti con LHON che utilizzavano Raxone in un programma di accesso allargato (*Expanded Access Programme*, EAP) e da 94 pazienti non trattati in un'indagine sulla casistica (*Case Record Survey*, CRS).

Tabella 2: Percentuale di pazienti con recupero dell'AV clinicamente rilevante dopo 6 mesi, rispetto al basale

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N = 53)	RHODOS Placebo (N = 29)
Responder (n, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP e CRS	Raxone-EAP (N=62)	Non trattati-CRS (N=94)
Responder (n, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Nell'EAP il numero di responder è aumentato con la durata prolungata del trattamento, da 19 pazienti su 62 (30,6%) a 6 mesi a 17 pazienti su 47 (36,2%) a 12 mesi.

Popolazione pediatrica

Nelle sperimentazioni cliniche condotte nell'ataxia di Friedreich, 32 pazienti di età compresa tra 8 e 11 anni e 91 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati trattati con idebenone a una dose di ≥ 900 mg/die per un periodo fino a 42 mesi.

Nello studio RHODOS e nell'EAP nella LHON, in totale 3 pazienti di età compresa tra 9 e 11 anni e 27 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati trattati con idebenone a una dose di ≥ 900 mg/die per un periodo fino a 33 mesi.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il cibo aumenta la biodisponibilità di idebenone di circa 5-7 volte, pertanto Raxone deve essere sempre somministrato con il cibo. Le compresse non devono essere spezzate o masticate.

Dopo la somministrazione orale di Raxone, idebenone viene assorbito rapidamente. Con la somministrazione ripetuta, le concentrazioni plasmatiche massime di idebenone si raggiungono in media entro 1 ora (intervallo mediano 0,67 h: 0,33-2,00 h). In studi farmacocinetici di fase I, si è osservato un aumento proporzionale delle concentrazioni plasmatiche di idebenone per dosi da 150 mg a 1050 mg. Né idebenone né i suoi metaboliti hanno evidenziato una farmacocinetica tempo-dipendente.

Distribuzione

I dati sperimentali hanno dimostrato che idebenone attraversa la barriera ematoencefalica e viene distribuito a concentrazioni significative nel tessuto cerebrale. Dopo la somministrazione orale, concentrazioni farmacologicamente rilevanti di idebenone sono rilevabili nell'umore acqueo dell'occhio.

Biotrasformazione

Il metabolismo avviene mediante accorciamento ossidativo della catena laterale e mediante riduzione dell'anello chinonico e coniugazione a formare glucuronidi e solfati. Idebenone evidenzia un elevato metabolismo di primo passaggio, che si traduce in coniugati di idebenone (glucuronidi e solfati (IDE-C)) e nei metaboliti di fase I QS10, QS6, e QS4, nonché nei corrispondenti metaboliti di fase II (glucuronidi e solfati (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). I principali metaboliti nel plasma sono IDE-C e QS4+QS4-C.

Eliminazione

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio, le concentrazioni plasmatiche di idebenone sono state in genere misurabili solo fino a 6 ore dopo la somministrazione orale di 750 mg di Raxone, sia come dose orale singola che dopo dosi ripetute (14 giorni) tre volte al giorno (TID). La principale via di eliminazione è costituita dal metabolismo, con la maggior parte della dose escreta per via renale sotto forma di metaboliti. Dopo una dose orale singola o ripetuta di 750 mg di Raxone, QS4+QS4-C sono stati i metaboliti derivati da idebenone prevalenti nelle urine, rappresentando in media tra il 49,3% e il

68,3% della dose totale somministrata. QS6+QS6 hanno rappresentato tra il 6,45% e il 9,46%, mentre QS10+QS10-C e IDE+IDE-C costituivano circa l'1% o meno.

Compromissione epatica o renale

Non sono disponibili dati in queste popolazioni.

Popolazione pediatrica

Anche se l'esperienza nelle sperimentazioni cliniche in pazienti pediatrici con LHON è limitata a pazienti dai 14 anni di età in su, i dati farmacocinetici derivati da studi di farmacocinetica di popolazione, comprendenti pazienti pediatrici affetti da atassia di Friedreich di 8 anni di età e oltre, non hanno rivelato differenze significative nella farmacocinetica di idebenone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone K25
Magnesio stearato
Silice colloidale

Rivestimento

Macrogol 3350
Alcool poli(vinilico)
Talco
Titanio biossido
Giallo tramonto FCF (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità, con cappuccio bianco in polipropilene, anti-manomissione svitabile e con chiusura a prova di bambino, contenenti 180 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1020/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 12 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Al fine di esaminare ulteriormente i benefici di Raxone nel trattamento dei pazienti affetti da LHON, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio esterno sulla storia naturale, con intervento in aperto, controllato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Raxone nel trattamento dei pazienti affetti da LHON, incluso il trattamento a lungo termine.	Rapporti intermedi devono essere forniti al momento delle rivalutazioni annuali. Scadenza della presentazione del rapporto finale: 31 agosto 2020
Al fine di esaminare ulteriormente i benefici di Raxone nel trattamento dei pazienti affetti da LHON, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve mantenere e ampliare l'indagine sulla casistica storica dei dati relativi all'acuità visiva dei pazienti con LHON, che servirà da controllo esterno per lo studio in aperto.	Rapporti intermedi devono essere forniti al momento delle rivalutazioni annuali. Scadenza della presentazione del rapporto finale: 31 agosto 2020
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di esaminare ulteriormente la sicurezza di Raxone nel trattamento dei pazienti affetti da LHON, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve generare dati basati su un protocollo concordato, derivati da un registro sull'esposizione al farmaco dei pazienti a cui è stato prescritto Raxone per il trattamento della LHON nella pratica clinica. Il registro deve essere altresì utilizzato per generare dati sull'efficacia a lungo termine.	I rapporti devono essere forniti al momento delle rivalutazioni annuali.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire il follow-up dei pazienti nel programma di accesso allargato esistente e presentare i risultati finali.	Rapporti intermedi devono essere forniti al momento delle rivalutazioni annuali. Scadenza della presentazione del rapporto finale: 31 agosto 2019

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONI DI CARTONE/ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raxone 150 mg compresse rivestite con film
idebenone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idebenone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto (E110). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1020/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Raxone 150 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Raxone 150 mg compresse rivestite con film idebenone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Raxone e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Raxone
3. Come prendere Raxone
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Raxone
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Raxone e a cosa serve

Raxone contiene una sostanza chiamata idebenone.

Idebenone è usato per trattare la riduzione della vista in adulti e adolescenti affetti da una malattia chiamata neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON).

- Questa malattia degli occhi è ereditaria, ciò significa che si trasmette nelle famiglie.
- È causata da un problema con i geni (chiamato "mutazione genetica") che influisce sulla capacità delle cellule dell'occhio di produrre l'energia necessaria per funzionare normalmente; tali cellule diventano perciò inattive.
- La LHON può provocare la perdita della vista a causa dell'inattività delle cellule responsabili della visione.

Il trattamento con Raxone può ripristinare la capacità delle cellule di produrre energia e consentire così alle cellule degli occhi inattive di riprendere a funzionare. Ciò può portare a un certo miglioramento della vista perduta.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Raxone

Non prenda Raxone

- se è allergico a idebenone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Raxone se:

- ha problemi relativi al sangue, al fegato o ai reni.

Alterazione del colore delle urine

Raxone può fare diventare le urine di colore marrone-rossastro. Questo cambiamento di colore non provoca alcun danno: non significa che è necessario modificare il trattamento. Tuttavia, il cambiamento di colore potrebbe indicare problemi ai reni o alla vescica.

- Informi il medico se le urine cambiano colore.
- Il medico potrebbe prescrivere un esame delle urine per verificare che il cambiamento di colore non nasconda altri problemi.

Test

Il medico eseguirà controlli della vista prima di iniziare il trattamento con questo medicinale e poi in occasione delle visite regolari durante il trattamento.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini, perché non si conosce la sicurezza o l'efficacia di Raxone nei pazienti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Raxone

Alcuni medicinali possono interagire con Raxone. Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare uno dei seguenti:

- per il trattamento dell'insonnia (midazolam, triazolam)
- per abbassare i livelli di colesterolo o per la prevenzione di malattie cardiovascolari (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
- antistaminici per il trattamento di allergie (astemizolo, mizolastina, terfenadina)
- per il trattamento della pressione alta e del dolore al torace (bepridil, nisoldipina, ranolazina)
- per il trattamento del bruciore di stomaco (cisapride)
- per il trattamento della fibrillazione atriale (dofetilide)
- per la gestione della dipendenza da oppioidi (levacetilmetadolo)
- per il trattamento dei tic muscolari e verbali associati alla sindrome di Tourette (pimozide)
- per il trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco (chinidina)
- medicinali antipsicotici (sertindolo)
- per il trattamento dell'emicrania (diidroergotamina, ergotamina, eletriptan)
- per il controllo del sanguinamento eccessivo dopo il parto (ergometrina, metilergometrina).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Il medico le prescriverà Raxone solo se i benefici del trattamento sono superiori ai rischi per il bambino.
- Raxone può passare nel latte materno. Se sta allattando, il medico discuterà con lei se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione del medicinale. La decisione terrà conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio del medicinale per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Raxone alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Raxone contiene lattosio e giallo tramonto (E110).

- Raxone contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza al lattosio o un'incapacità di tollerare o digerire alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.
- Raxone contiene un colorante chiamato "giallo tramonto" (chiamato anche E110), che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Raxone

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

La dose raccomandata è 2 compresse tre volte al giorno, per un totale di 6 compresse al giorno.

Assunzione del medicinale

- Prenda le compresse con il cibo: questo aiuta a trasferire una maggiore quantità di medicinale dallo stomaco al sangue.
- Deglutisca le compresse intere con un bicchiere di liquido.
- Non spezzi o mastichi le compresse.
- Prenda le compresse ogni giorno alla stessa ora. Ad esempio, al mattino a colazione, a mezzogiorno con il pranzo e con la cena alla sera.

Se prende più Raxone di quanto deve

Se prende più Raxone di quanto deve, consulti immediatamente il medico

Se dimentica di prendere Raxone

Se dimentica una dose, salti la dose dimenticata. Prenda la dose successiva all'ora abituale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Raxone

Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono comparire i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- nasofaringite (raffreddore)
- tosse

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- diarrea (da lieve a moderata, che di solito non richiede l'interruzione del trattamento)
- mal di schiena

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- bronchite
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue: basso livello di globuli bianchi, basso livello di globuli rossi o basso livello di piastrine
- aumento del colesterolo o dei grassi nel sangue, evidenziato nei test
- convulsioni, sensazione di confusione, vedere o sentire cose non reali (allucinazioni), eccitazione, movimenti incontrollabili, tendenza a vagare, sensazione di capogiro, mal di testa, sensazione di irrequietezza, mancanza di energia
- nausea, vomito, perdita dell'appetito, mal di stomaco
- alti livelli di alcuni enzimi epatici nel sangue, che indicano problemi al fegato, evidenziati nei test, alti livelli di "bilirubina" (questo può causare un ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi), epatite
- eruzione cutanea, prurito
- dolore alle estremità
- alti livelli di azoto nel sangue, evidenziati nei test, cambiamento di colore delle urine
- senso di malessere generale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Raxone

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Raxone

- Il principio attivo è idebenone. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idebenone.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, povidone K25, magnesio stearato e silice colloidale.
Film di rivestimento della compressa: macrogol, alcol poli(vinilico), talco, titanio biossido, giallo tramonto (E110).

Descrizione dell'aspetto di Raxone e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film di Raxone sono compresse rotonde, di colore arancione, del diametro di 10 mm, con impresso il logo Santhera su un lato e '150' sull'altro.
- Raxone è fornito in flaconi di plastica bianchi. Ogni flacone contiene 180 compresse

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI
PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischi-benefici sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).