

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara s-sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Raxone 150 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg idebenone.

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 46 mg ta' lattosju (bhala monoidrat) u 0.23 mg ta' sunset yellow (E110).

Għal-lista sħiħa tal-eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.-

Pillola miksija-b'rita oranġjo, tonda, bikonvessa b'dijametru ta' 10 mm, imnaqqa bil-logo ta' Santhera fuq naħa u b'150' fuq in-naħa l-oħra.

4. Tagħrif kliniku

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Raxone huwa indikat għall-kura ta' vista batuta f'adolesxenti u f'pazjenti adulti b'Newropatija Ottika Ereditarja ta' Leber (LHON) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza f'LHON.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 900 mg/day idebenone (300 mg, 3 darbiet kuljum).

Ma hemm ebda data disponibbli minn provi kliniċi kkontrollati dwar kura kontinwa b'idebenone malli jinqabzu s-6 xhur.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament speċifiku tad-doża għall-kura ta' LHON f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi ma ġewx investigati. Għandha tingħata attenzjoni fil-kura f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Raxone f'pazjenti b'LHON li għandhom inqas minn 12-il sena ma ġewx determinati s'issa. Attwalment id-data disponibbli hija deskritta fit-taqsimiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Raxone pilloli miksijin b'rita għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Il-pilloli ma għandhomx jitkissru jew jintmagħdu. Raxone għandu jingħata mal-ikel minhabba li l-ikel iżid il-bijodisponibilità ta' idenbenone.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika klinika lokali.

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Ma hemm ebda data disponibbli f'dawn il-popolazzjonijiet. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta Raxone jiġi preskritt lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew renali.

Kromaturja

Il-metaboliti ta' idebenone huma kkuluriti u jistgħu jikkawżaw kromaturja, jiġifieri telf fil-kulur kannella-hamranija tal-awrina. Dan l-effett ma jagħmilx hsara, mhuwiex assoċjat ma' ematurja, u ma jehtieġx adattament tad-doża jew twaqqif tal-kura. Għandha tingħata attenzjoni sabiex jiġi żgurat li l-kromaturja ma taħbi bidliet fil-kulur minhabba raġunijiet oħrajn (eż. disturbi renali jew tad-demmi).

Lattosju

Raxone fih lattosju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu Raxone.

Sunset yellow

Raxone fih sunset yellow (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Data minn studji *in vitro* uriet li idebenone u l-metaboliti tiegħu QS10 ma jagħmlux inibizzjoni sistemika tal-isoforom CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4 taċ-ċitokrom P450 f'koncentrazzjonijiet ta' idebenone jew QS10 klinikament relevanti. Barra minn hekk, ma ġiet osservata ebda induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

Idebenone jista' jinibixxi P-glikoproteina (p-gp) b'żieda fl-esponiment possibbli ta' eż. dabigatran etexilate, digoxin jew aliskiren. *In vitro* idebenone mhuwiex sottostrat għal p-gp.

Minhabba d-data ta' inibizzjoni *in vitro*, inibizzjoni presistemika ta' CYP3A4 minn idebenone ma tistax tiġi eskluża. Mhijiex magħrufa z-żieda possibbli fl-esponiment ta' ċerti sottostrati ta' CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol, mizolastin, pimozid, quinidine, sertindol, terfenadin, dihydroergotamine, ergometrin, ergotamine, methylergometrine, eletriptan, nisoldipin u ranolazine). Hija rrakkomandata l-kawtela u għandha tiġi evitata amministrazzjoni ma' dawn il-prodotti mediċinali jekk ikun possibbli.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Is-sigurtà ta' idebenone f'nisa tqal ma ġietx stabbilita. Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Idebenone għandu jinghata biss lil nisa tqal jew lil nisa li huma fl-età li jista' jkollhom it tfal jekk il-benefiċċju tal-effett terapewtiku huwa kkunsidrat li jegħleb ir-riskju potenzjali.

Treddiġh

Studji fil-firien urew li idebenone jiġi eliminat fil-halib tal-omm. Għalhekk, għandha tittiehed deciżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew titwaqqafx it-terapija filwaqt li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tal-kura għall-omm.

Fertilità

Ma hemm ebda data fuq l-effetti tal-esponiment ta' idebenone fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Raxone ma għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi għal idebenone rrappurtati b'mod komuni huma dijarea hafifa sa moderata (normalment ma tehtieġx twaqqif tal-kura), nażofaringite, sogħla u wġiġh fid-dahar.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li harġu minn provi kliniċi f'pazjenti b'LHON jew li ġew irrapportati wara t-tqegħid fis-suq f'indikazzjonijiet oħrajn huma deskritti fit-tabella hawn taht. Ir-raggruppament tal-frekwenzi huma definiti fil-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Terminu Ppreferut	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nasofaringite	Komuni hafna
	Bronkite	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Agranuloċitosi, anemija, lewkoċitopenija, tromboċitopenija, newtropenija	Mhux magħruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Żieda fil-kolesterol fid-demem, zieda fit-trigliceridi tad-demem	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Aċċessjoni, delirju, allucinazzjonijiet, aġitazzjoni, diskinesja, iperkinetika, poriomania, sturdament, uġiġh ta' ras, irrekwitezza, mejt	Mhux magħruf

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:	Soghla	Komuni hafna
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
	Dardir, rimettar, anoressija, dispepsija	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine aminotransferase, žieda fl-aspartate aminotransferase, žieda fl-alkaline phosphatase tad-demmm, žieda fil-lactate dehydrogenase tad-demmm, žieda fil-gamma-lutamyltransferase, žied fil-bilirubin tad-demmm, epatite	Mhux maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	Raxx, prurite	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugigh fid-dahar	Komuni
	Ugigh fl-estremittajiet	Mhux maghruf
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Azotemija, kromaturja	Mhux maghruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Telqa	Mhux maghruf

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma wasal ebda rapport ta' doża eċċessiva mill-istudju RHODOS. Dozi sa 2250 mg/jum ġew amministrati fi studji kliniċi u wrew profil ta' sigurtà konsistenti ma' dak irrapportat fis-sezzjoni 4.8.

Ma jeżisti ebda antidotu speċifiku għal idebenone. Meta meħtieġ, għanda tingħata kura sintomatika ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħrajn tas-sistema nervuża, kodiċi ATC: mhux assenjati

Idebenone, benzoquinone b'katina qasira, huwa anti-ossidant li huwa preżunt li kapaċi jittrasferixxi elettroni direttament għall-kumpless III tal-katina ta' trasport tal-elettroni mitokondrijali, b'hekk jevita kumpless I u jirrestawra l-ġenerazzjoni ta' enerġija ċellulari (ATP) taht kundizzjonijiet sperimentali ta' defiċjenza tal-kumpless I. B' mod simili, f' LHON idebenone jista' jittrasferixxi elettroni direttament għal kumpless III tal-katina tat-trasport tal-elettroni, b'hekk jaqbez kumpless I li huwa affettwat mit-tliet mutazzjonijiet primarji tal-mtDNA li jikkawżaw LHON, u jirrestawra l-ġenerazzjoni ċellulari tal-ATP.

Skont dan il-mod ta' azzjoni bijokimiku, idebenone jista' jirreattiva ċelloli tal-gangliju retinali (RGCs) vijabbli-imma-inattivi f' pazjenti b' LHON. Skont iż-żmien li jkun għadda mill-bidu tas-sintomi u l-proporzjon tal-RGCs diġà affettwati, idebenone jista' jippromwovi l-irkupru tal-viżjoni f' pazjenti li esperjenzaw telf fil-vista.

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' idebenone f'RHON ġew evalwati fi studju wiehed double-blind, randomizzat, u kkontrollat bi placebo (RHODOS).

F'RHODOS, b'kollox ġew rekrutati 85 pazjent b'RHON, tal-età ta' 14-66 sena, bi kwalunkwe waħda mit-3 mutazzjonijiet primarji tal-mtDNA (G11778A, G3460A jew T14484C) u tul tal-marda ta' mhux iktar minn 5 snin. Il-pazjenti rċewew jew 900 mg/jum Raxone jew placebo għal perjodu ta' 24 ġimgħa (6 xhur). Raxone inġhata bhala 3 dozi kuljum ta' 300 mg kull doza mal-ikliet.

Il-punt ta' tmiem primarju "l-aqwa rkupru ta' akutezza viżiva (VA)" ġie definit bhala r-riżultat mill-ghajn li tesperjenza l-iktar titjib pożittiv fil-VA mil-linja bażi sa 24 ġimgħa bl-użu ta' tabelli ETDRS. Il-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni "bidla fl-aqwa VA" tkejjel bhala d-differenza bejn l-aqwa VA fl-ghajn tax-xelluq jew tal-lemin wara 24 ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi (Tabella 1).

Tabella 1: RHODOS: L-aqwa rkupru ta' VA u bidla fl-aqwa VA mil-linja bażi sal-ġimgħa 24

Punt ta' tmiem (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N = 29)
Punt tat-tmiem primarju: L-aqwa rkupru ta' VA (medja ± SE; 95% CI)	logMAR -0.135 ± 0.041	logMAR -0.071 ± 0.053
	logMAR -0.064, 3 ittri (-0.184; 0.055) p=0.291	
Punt ta' tmiem sekondarju ewlieni: Bidla fl-aqwa VA (medja ± SE; 95% CI)	logMAR -0.035 ± 0.046	logMAR 0.085 ± 0.060
	logMAR -0.120, 6 ittri (-0.255; 0.014) p=0.078	

Analizi skont il-Mudell Imhallat ta' Kejl Ripetut

Pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo pprezentat ma' rkupru spontanju kontinwu tal-vista fil-linja bażi. L-eskluzjoni ta' dan il-pazjent ta' riżultati simili għal dawk fil-popolazzjoni ITT; kif kien mistenni, id-differenza bejn il-fergħa ta' idebenone u dik tal-placebo kienet f'it ikbar.

Analizi ta' RHODOS speċifikata minn qabel stabbilixxiet il-proporzjon ta' pazjenti b'ghajn b'linja bażi VA ta' ≤ 0.5 logMAR li fihom il-VA ddeterjora sa ≥ 1.0 logMAR. Fis-sottogrupp żgħir ta' pazjenti (n=8), 0 minn 6 pazjenti fil-grupp ta' idebenone iddeterjoraw għal ≥ 1.0 logMAR filwaqt li 2 minn 2 pazjenti fil-grupp tal-placebo urew deterjorament simili.

Fi studju ta' follow-up osservazzjonali b'vista waħda ta' RHODOS, l-evalwazzjonijiet tal-VA minn 58 pazjent miksubin fuq medja ta' 131 ġimgħa wara t-twaqqif tal-kura indikaw li l-effett ta' Raxone jista' jinżamm.

Analizi post-hoc tar-rispondituri twettqet f'RHODOS biex tevalwa l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom irkupru tal-VA klinikament relevanti mil-linja bażi f'tal-inqas għajn waħda, definit bhala jew: (i) titjib fil-VA minn mhux kapaċi taqra ittra waħda sa kapaċi taqra tal-inqas 5 ittri fuq it-tabella ETDRS; jew (ii) titjib fil-VA b'tal-inqas 10 ittri fuq it-tabella ETDRS. Ir-riżultati huma murija f'Tabella 2 inkluż data ta' appoġġ minn 62 pazjent b'RHON li użaw Raxone fi Programm ta' Access Estiz (EAP) u minn 94 pazjent mhux ikkurat fl-Istharrig tar-Rekord tal-Kaž (CRS).

Tabella 2 Proporzjon ta' pazjenti b'irkupru ta' VA klinikament relevanti wara 6 xhur mil-linja bażi

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Rispondituri (N, %)	16 (30.2 %)	3 (10.3 %)
EAP u CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-mhux ikkurati (N=94)
Rispondituri (N, %)	19 (30.6 %)	18 (19.1 %)

FIL-EAP in-numru ta' rispondituri zied aktar ma twalet il-kura, minn 19 minn 62 pazjent (30.6%) wara 6 xhur sa 17 minn 47 pazjent (36.2%) wara 12-il xahar.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi provi kliniċi f' Atassja ta' Friedreich, 32 pazjent bejn l-età ta' 8 snin u 11-il sena u 91 pazjent bejn l-età ta' 12-il sena u 17-il sena rċevew idebenone f' ≥ 900 mg/jum sa massimu ta' 42 xahar. F'RHODOS u l-EAP f'LHON, total ta' 3 pazjenti bejn l-etajiet ta' 9 u 11-il sena u 27 pazjent bejn l-etajiet ta' 12 u 17-il sena rċevew idebenone f'900 mg/jum sa massimu ta' 33 xahar.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi ta' eċċezzjoi'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-ikel iżid il-bijodisponibbiltà ta' idebenone b'bejn wiehed u ieħor 5-7 darbiet u għalhekk, Raxone għandu dejjem jingħata mal-ikel. Il-pilloli ma għandhomx jitkissru jew jintmagħdu.

Wara amministrazzjoni orali ta' Raxone, idebenone jiġi assorbit malajr. F'dożaġġ ripetut, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' idebenone fil-plażma jintlaħqu bhala medja fi żmien siegħa (medda medjana ta' 0.67 siegħa: 0.33-2.00 h). Fi studji farmakokinetiċi ta' fażi I, żiediet proporzjonali fil-konċentrazzjonijiet ta' idebenone fil-plażma ġew osservati b'doži minn 150 mg sa 1050 mg. La idebenone u lanqas il-metaboliti tiegħu ma wrew farmakokinetiċi dipendenti fuq il-hin.

Distribuzzjoni

Data sperimentali wriet li idebenone jgħaddi mill-barriera demm-moħħ u jiġi mqassam f'konċentrazzjonijiet sinifikanti fit-tessut ċelebrali. Wara amministrazzjoni orali, konċentrazzjonijiet farmakologikament rilevanti ta' idebenone huma traċċabbli fl-umuri milwiem tal-għajn.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżu jseħħ permezz ta' tqassir ossidattiv tal-katina tal-ġenb u bi tnaqqis taċ-ċirku tal-quinone u l-konjugazzjoni tal-glucuronides u sulfati. Idebenone juri metaboliżmu tal-ewwel passaġġ għoli li jirriżulta f'konjugati ta' idebenone (glucuronides u sulfati (IDE-C)) u metaboliti tal-Fażi I QS10, QS6, u QS4 kif ukoll il-metaboliti ta' Fażi II korrispondenti tagħhom (glucuronides u sulfati (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Il-metaboliti ewlenin fil-plażma huma IDE-C u QS4+QS4-C.

Eliminazzjoni

Minhabba l-effett tal-ewwel-passaġġ għoli, il-konċentrazzjonijiet ta' idebenone fil-plażma generalment kienu jistgħu jitkejlu biss sa 6 sigħat wara l-ewwel amministrazzjoni orali ta' 750 mg ta' Raxone, mogħtija jew bhala doża orali waħda jew wara dożaġġ ripetut (14-il ġurnata) t.i.d. Ir-rotta ewlenija tat-tneħħija hija l-metaboliżmu, bil-maġġoranza tad-doża titneħħa mill-kliewi bhala metaboliti. Wara doża orali waħda jew ripetuta ta' 750 mg ta' Raxone, QS4+QS4-C kienu l-iktar metaboliti derivati minn idebenone prominenti fl-awrina, u rrappreżentaw medja ta' bejn 49.3% u 68.3% tad-doża totali mogħtija. QS6+QS6 irrappreżentaw 6.45% sa 9.46%, filwaqt li QS10+QS10-C u IDE+IDE-C kienu qrib ta' 1% jew inqas.

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Ma hemm ebda data disponibbli f'dawn il-popolazzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Filwaqt li l-esperjenza mill-provi kliniċi f'pedjatriċi b'LHON hija limitata għal pazjenti ta' 14-il sena 'l fuq, data farmakokinetika minn studji tal-farmakokinteika tal-popolazzjoni, li inkludiet pazjenti pedjatriċi b'Atassja ta' Friedreich ta' 8 snin 'il fuq, ma żvelatx differenzi sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' idebenone.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone K25
Magnesium stearate
Colloidal silica

Kisja

Macrogol 3350
Poly(vinyl alcohol)
Talc
Titanium dioxide
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fliexken bojod tal-polietilen ta' densità għolja b'tappijiet bojod tal-polipropilen twist-off ta' tbaġħbis evidenti rezistenti-ġhat-tfal li fihom 180 pillola miksijin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1020/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHAL AWTORIZZAZZJONI TAHT ĊIRKUSTANZI TA' EĊĊEZZJONI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 12 xhur wara l-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHAL AWTORIZZAZZJONI TAHT ĊIRKUSTANZI TA' EĊĊEZZJONI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi ta' eċċezzjoni u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex ikompli jiġu investigati il-benefiċċji ta' Raxone fil-kura ta' pazjenti b'LHON, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' intervent open-label, ikkontrollat ta' storja naturali esterna biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Raxone fil-kura ta' pazjenti b'LHON, inkluż kura fit-tul.	Għandhom jiġu pprovduti rapporti interim fiż-żmien ta' rievalwazzjonijiet annwali. Data mistennija tar-rapport finali: 31 ta' Awwissu 2020
Sabiex ikompli jiġu investigati l-benefiċċi ta' Raxone fil-kura ta' pazjenti b'LHON, il-MAH għandu jzomm u jestendi l-Istharrig ta' Rekord Storiku tal-Każijiet ta' Data tal-Akutezza Viżiva minn Pazjenti b'LHON biex iservi bhala kontroll estern għall-istudju b'tikketta mikxufa.	Għandhom jiġu pprovduti rapporti interim fiż-żmien ta' rievalwazzjonijiet annwali. Data mistennija tar-rapport finali: 31 ta' Awwissu 2020
L-istudju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) mhux ta' intervent Sabiex tkompli tiġi investigata s-sigurtà ta' Raxone fil-kura ta' pazjenti b'LHON, il-MAH għandu jiġġenera data abbażi ta' protokoll miftiehem minn registru ta' esponiment tal-medicina ta' pazjenti li ngħataw Raxone għall-kura ta' LHON fi Prattika klinika. Ir-registru għandu jintuża wkoll biex tiġi ġġenerata data fuq l-effikaċja fit-tul.	Ir-rapporti għandhom jiġu pprovduti fiż-żmien ta' reavalwazzjoni annwali
Il-MAH għandu jsegwi lill-pazjenti fil-Programm ta' Access Estiż eżistenti u għandu jissottometti r-riżultati finali.	Għandhom jiġu pprovduti rapporti interim fiż-żmien ta' rievalwazzjonijiet annwali. Data mistennija tar-rapport finali: 31 ta' Awwissu 2019

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-IMBALLAĠĠ PRIMARJU

KARTUN/ TIKKETTA TAL-FLIXKUN HDPE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Raxone 150 mg pilloli miksijin b'rita idebenone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idebenone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattsosju u sunset yellow (E110). Ara l-fuljett ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Ghal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1020/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Raxone 150 mg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Raxone 150 mg pilloli miksiġin b'rita idebenone

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Raxone u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Raxone
3. Kif għandek tiehu Raxone
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Raxone
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Raxone u għal xiex jintuza

Raxone fih sustanza imsejha idebenone.

Idebenone jintuza għall-kura ta' indeboliment tal-vista f'adulti u adolexxenti b'marda tal-ghajnejn imsejha Newropatija Ottika Ereditarja ta' Leber (LHON).

- Din il-problema tal-ghajnejn tintiret – dan ifisser li tigri fost membri fl-istess familja.
- Hija kkawzata minn problema bil-ġeni tiegħek (imsejha “mutazzjoni ġenetika”) li taffettwa l-abilità ta' ċelloli fl-ghajn biex jipproduċu l-enerġija li għandhom bżonn biex jaħdmu normali, b'hekk isiru inattivi.
- LHON tista' twassal għal telf fil-vista minhabba l-inattività ta' ċelloli responsabbli għall-vista.

Il-kura b'Raxone tista' tirrestawra l-abilità ta' ċelloli biex jipproduċu enerġija u b'hekk tippermetti ċelloli tal-ghajn inattivi sabiex jerġghu jaħdmu. Dan jista' jwassal għal xi titjib fil-vista mitlufa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Raxone

Tiħux Raxone:

- jekk inti allergiku għal idebenone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Raxone jekk:

- għandek problema serja fil-fwied jew fil-kliewi

Bidla fil-kulur tal-awrina

Raxone jista' jagħti kulur kanella hamrani lill-awrina tiegħek. Din il-bidla fil-kulur mhijiex ta' ħsara –

ma tfissirx li għandha tinbidel il-kura tiegħek. Madankollu, il-bidla fil-kulur tista' tfisser li għandek problemi bil-kliewi jew bil-bużżieqa tal-awrina.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk l-awrina tiegħek tbiddel il-kulur.
- Hu jew hi jkun jistgħu jagħmlu test tal-awrina biex jiżguraw li l-bidla fil-kulur mhijiex qiegħda taħbi porblemi oħrajn.

Testijiet

It-tabib tiegħek sejjer jiċċekkja l-vista tiegħek qabel ma tibda tieħu din il-medicina u mbagħad f'visti regolari waqt li tkun qed tohoda

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fit-tfal. Dan minhabba li mhuwiex magħruf jekk Raxone huwiex sigur jew jahdimx f'pazjenti iżgħar minn 12-il sena.

Mediċini oħra u Raxone

Xi mediċini jistgħu jinteragixxu ma' Raxone. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra speċjalment kwalunkwe waħda minn dawn:

- għall-kura ta' insomnija (midazolam, triazolam)
- biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol jew għall-prevenzjoni ta' mard kardjovaskulari (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- antistamini għall-kura ta' allergiji (astemizol, mizolastin, terfenadin)
- għall-kura ta' pressjoni għolja u wġiġh fis-sider (bepridil, nisoldipin, ranolazine)
- għall-kura ta' hruq ta' stonku (cisaprid)
- għall-kura ta' fibrillazzjoni atrijali (dofetilid)
- għall-ġestjoni ta' dipendenza fuq l-opjojdi (levacetylmethadol)
- għall-kura ta' tagħwiġ involuntarju ta' muskoli u fil-kliem assoċjati mas-sindromu Tourette (pimozid)
- għall-kura ta' disturbi fir-ritmu tal-qalb (quinidine)
- mediċini antipsikotiċi (sertindol)
- għall-kura ta' emigranja (dihydroergotamine, ergotamine, eletriptan)
- għall-kontroll ta' fsada eċċessiva wara l-hlas (ergometrin, methylergometrine).

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- It-tabib tiegħek sejjer jordnalek Raxone biss jekk il-benefiċċji tal-kura huma ikbar mir-riskji għat-tarbija mhux imwiġda.
- Raxone jista' jgħaddi fil-halib tal-omm. Jekk qiegħda tredda' it-tabib tiegħek sejjer jiddiskuti miegħek jekk għandekx tieqaf tredda' jew jekk għandekx tieqaf tieħu l-medicina. Dan sejjer jikkunsidra l-benefiċċji ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tal-medicina għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina mhijiex mistennija taffettwalek il-hila li ssuq jew thaddem magni.

Raxone fih lattosju u sunset yellow (E110)

- Raxone fih lattosju (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal lattosju jew li inti ma tistax tittollera jew tiddiġestixxi xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- Raxone fih kolorant imsejjah "sunset yellow" (imsejjah ukoll E110). Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tieħu Raxone

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata hija ta' 2 pilloli tliet darbiet kuljum (dan huwa total ta' 6 pilloli kuljum).

Kif tiehu din il-mediċina

- Hu l-pilloli mal-ikel – dan jgħin sabiex tiehu iktar mill-mediċina mill-istonku għad-demmm tiegħek.
- Ibla' l-pilloli tiegħek shaħ ma' tazza likwidu.
- M'għandekx tfarrak jew tomgħod il-pilloli.
- Hu l-pilloli fl-istess hin tal-gurnata kuljum. Pereżempju filgħodu mal-kolazzjon, mal-pranzu f'nofsinhar u mal-ikla ta' filgħaxija.

Jekk tiehu Raxone aktar milli suppost

Jekk tiehu Raxone aktar milli suppost, kellew lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Jekk tinsa tiehu Raxone

Jekk tinsa doża, aqbez id-doża li nsejt. Imbagħad hu l-pillola ta' wara fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Raxone

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieqaf tiehu din il-mediċina.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-mediċina, jekk jogħgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawn l-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehhu b' din il-mediċina:

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni):

- nasofaringite (riħ)
- sogħla

Komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni):

- dijarea (hafifa sa moderata li normalment ma tehtiġx twaqqif tal-kura)
- uġiġħ fid-dahar

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

- bronkite
- tibdiliet fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm: livell baxx ta' ċelloli tad-demmm bojod, jew livell baxx ta' ċelloli tad-demmm ħomor, jew livell baxx ta' pjastrini.
- zieda fil-kolesterol jew xaħam fid-demmm –tidher f' testijiet
- aċċessjonijiet, thossok mifxul/a, tara jew tisma' affarijiet li mhumiex veri (allucinazzjonijiet), thossok eċitat/a, movimenti li ma tistax tikkontrolla, tendenza li tintilef, thossok stordut/a, uġiġħ ta' ras, thossok aġitat/a, nuqqas ta' enerġija
- dardir, rimettar, nuqqas ta' aptit, uġiġħ fl-istonku
- livelli għoljin ta' xi enzimi tal-fwied fil-gisem li jfisser li għandek problemi tal-fwied – jidhru f' testijiet, livelli għoljin ta' "bilirubin" – dan jista' jġiegħel il-kulur tal-gilda tiegħek u l-abjad ta' għajnejk jidher isfar, epatite
- raxx, ħakk
- uġiġħ fl-estrematajiet
- livelli għoljin ta' nitroġenu fid-demmm – jidhru f' testijiet b' tibdil fil-kulur tal-awrina
- thossok ma tiflahx b'mod ġenerali

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Raxone

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-flixxun wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghandekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Raxone

- Is-sustanza attiva hija idebenone. Kull pillola miksiya b'rita fiha 150 mg ta' idebenone.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K25, magnesium stearate u colloidal silica.
Kisi b'rita tal-pillola: macrogol, poly(vinyl alcohol), talc, dijossidu tat-titanju, sunset yellow (E110).

Kif jidher Raxone u l-kontenut tal-pakkett

- Pilloli miksiyin b'rita Raxone huma oranġjo, tondi ta' dijametru ta' 10 mm, imnaqqxin bil-logo ta' Santhera fuq naha waħda u '150' fuq in-naha l-oħra.
- Raxone jiġi fi fliexken tal-plastik bojod. Kull flixxun fih 180 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Dan il-prodott medicinali kien awtorizzat taht 'ċirkustanzi ta' eċċezzjoni'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott medicinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ TAHT ĊIRKOSTANZI TA' EĊĊEZZJONI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA
EWROPEA GHALL-MEDIĊINI**

Konklużjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taħt ċirkostanzi ta' eċċezzjoni**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taħt kondizzjonijiet ta' eċċezzjoni kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.