

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 (bħala 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, imnaqqxa bil-logo ta' Santhera fuq naħa u b'150' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Raxone huwa indikat għall-kura ta' vista batuta f'adolexxenti 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 sustanza mhux attiva elenkata 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

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'konċentrazzjonijiet ta' idebenone jew QS10 klinikament relevanti. Barra minn hekk, ma ġiet osservata ebda induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

Idebenone *in vivo* huwa inibitur haġif ta' CYP3A4. Data minn studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini fuq 32 voluntier b'saħħithom tindika li fl-ewwel jum ta' amministrazzjoni orali ta' 300 mg ta' idebenone tliet darbiet kuljum, il-metaboliżmu ta' midazolam, sottostrat ta' CYP3A4, ma kienx modifikat meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Wara għoti ripetut, is-Cmax u l-AUC ta' midazolam żdiedu bi 28% u bi 34%, rispettivament, meta midazolam ingħata flimkien ma' 300 mg ta'

idebenone tliet darbiet kuljum. Ghalhekk, sottostrati ta' CYP3A4 maghrufa li ghandhom indici terapewtiku dejjaq bhal alfentanil, astemizole, terfenadine, cisapride, cyclosporine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus jew alkaloidi tal-ergotina (ergotamine, dihydroergotamine) ghandhom jinghataw b'kawtela f'pazjenti li jkunu qeghdin jircievu idebenone.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

Studji fil-friren urew li idebenone jiġi eliminat fil-halib tal-omm. Ghalhekk, ghandha tittiehed deciżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija filwaqt li jiġi kkunsidrat il-beneficċju tat-treddigh ghat-tarbija u l-beneficċju tal-kura ghall-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 ghandu l-ebda effett jew fit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi ghal idebenone rrappurtati b'mod komuni huma dijarea hafifa sa moderata (normalment ma tehtiegħ twaqqif tal-kura), nażofaringite, soghla u wgiġh fid-dahar.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li harġu minn provi klinici f'pazjenti b'LHON jew li ġew irrappurtati wara t-tqeghid 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 maghruf (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Terminu Ppreferut	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nasofaringite	Komuni hafna
	Bronkite	Mhux maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Agranulocitosi, anemija, lewkoцитopenija, tromboцитopenija, newtropenija	Mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Zieda fil-kolesterol fid-demem, zieda fit-trigliceridi tad-demem	Mhux maghruf
Disturbi fis-sistema nervuza	Accessjoni, delirju, allucinazzjonijiet, agitazzjoni, diskinesja, iperkinesja, poriomania, sturdament, ugiġh ta' ras, irrekwitezza, mejt	Mhux maghruf

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:	Soghla	Komuni hafna
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
	Dardir, rimettar, anoressija, dispepsija	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demmm, żieda fil-lactate dehydrogenase tad-demmm, żieda fil-gamma-lutamyltransferase, żied fil-bilirubin tad-demmm, epatite	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	Raxx, prurite	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fid-dahar	Komuni
	Uġiġħ fl-estremitàjiet	Mhux magħruf
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Ażotemija, kromaturja	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Telqa	Mhux magħruf

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' rapportar 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: Psikoanalettiċi, Psikostimulanti u nootropiċi oħra; kodiċi ATC: N06BX13

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) taħt 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 jaqbeż 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 rċevew jew 900 mg/jum Raxone jew placebo għal perjodu ta' 24 ġimgha (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 ġimgha 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 ġimgha meta mqabbel mal-linja bażi (Tabella 1).

Tabella 1: RHODOS: L-aqwa rkupru ta' VA u bidla fl-aqwa VA mil-linja bażi sal-ġimgha 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 dawg fil-popolazzjoni ITT; kif kien mistenni, id-differenza bejn il-fergha ta' idebenone u dik tal-placebo kienet ftit 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 ġimgha 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 taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'.

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 tohroġ 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 jatkissru 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 metabolizmu 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 ġeneralment 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-metabolizmu, 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 rrapprezentaw medja ta' bejn 49.3% u 68.3% tad-doża totali mogħtija. QS6+QS6 irrapprezentaw 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 dozi 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-ghat-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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta 'Settembru 2015

10. DATA TA' REVIZJONI 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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini..

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta 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 EFFIKAĊI 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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 jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali 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-benefiċċji ta' Raxone fil-kura ta' pazjenti b'LHON, il-MAH għandu jzomm u jestendi l-Isthariġ ta' Rekord Storiku tal-Każijiet ta' Data tal-Akutezza Viżiva minn Pazjenti b'LHON biex iservi bħala 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' rievalwazzjoni 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 IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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 għal 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.

Għal 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'inhu Raxone u għal xiex jintuża
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'inhu Raxone u għal xiex jintuża

Raxone fih sustanza imsejha idebenone.

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

- Din il-problema tal-għajnejn tintiret – dan ifisser li tigri fost membri fl-istess familja.
- Hija kkawżata minn problema bil-ġeni tiegħek (imsejha “mutazzjoni ġenetika”) li taffettwa l-abilità ta' ċelloli fl-għajn 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-għajn inattivi sabiex jerġghu jaħdmu. Dan jista' jwassal għal xi titjib fil-vista mitlufa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Raxone

Tihux Raxone:

- jekk inti allergiku għal idebenone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla 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' hsara – 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 tiehu din il-medicina u mbagħad f'visti regolari waqt li tkun qed toħoda

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Raxone

Xi medicini jistgħu jinteraġixxu ma' Raxone. Ghid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra speċjalment kwalunkwe waħda minn dawn:

- antistamini għall-kura ta' allergiji (astemizole, terfenadine)
- għall-kura ta' hruq ta' stonku (cisapride)
- għall-kura ta' tagħwiġ involuntarju ta' muskoli u fil-kliem assoċjati mas-sindromu Tourette (pimozide)
- għall-kura ta' disturbi fir-rittmu tal-qalb (quinidine)
- għall-kura ta' emigranja (dihydroergotamine, ergotamine)
- biex iraqquduk imsejha “anestetici” (alfentanil)
- għall-kura ta' infjammazzjoni f'artrite reumatika u fi psorjasi (cyclosporine)
- għall-prevenzjoni tar-rifjut ta' trapjant ta' organu (sirolimus, tacrolimus)
- għall-kura ta' ugiġh qawwi msejha “opjojdi” (fentanyl)

Tqala u treddigh

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 tiehu din il-medicina.

- It-tabib tiegħek sejjer jordnalek Raxone biss jekk il-benefiċċji tal-kura huma ikbar mir-riskji għat-tarbija mhux imwiela.
- Raxone jista' jgħaddi fil-halib tal-omm. Jekk qiegħda tredda' it-tabib tiegħek sejjer jiddiskuti miegħek jekk għandekx tieqaf tredda' jew jekk għandekx tieqaf tiehu l-medicina. Dan sejjer jikkunsidra l-benefiċċji ta' treddigh 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 tiddigestixxi xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Raxone fih kolorant imsejjah “sunset yellow” (imsejjah ukoll E110). Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu Raxone

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja 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, kellemm 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 għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina ohra, 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 homor, jew livell baxx ta' pjastrini.
- zieda fil-kolesterol jew xaħam fid-demmm –tidher f'testijiet
- aċċessjonijiet, thossok miġxul/a, tara jew tisma' affarijiet li mhumiex veri (alluċinazzjonijiet), 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, haħk
- uġiġħ fl-estremijiet
- 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 kellemm lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-

sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin 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-flixxkun wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Raxone

- Is-sustanza attiva hija idebenone. Kull pillola miksija 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 miksijin b'rita Raxone huma orangjo, tondi ta' dijametru ta' 10 mm, imnaqqxin bil-logo ta' Santhera fuq naħa waħda u '150' fuq in-naħa l-oħra.
- Raxone jiġi fi fliexken tal-plastik bojod. Kull flixxkun fih 180 pillola.

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Dan il-prodott medicinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirveddi 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.