

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idebenona.

Excipientes com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 46 mg de lactose (mono-hidratada) e 0,23 mg de amarelo sunset (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película laranja, redondo e biconvexo, com 10 mm de diâmetro, com o logótipo da Santhera gravado num dos lados e «150» no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Raxone é indicado no tratamento da deficiência visual em doentes adolescentes e adultos que sofrem de neuropatia ótica hereditária de Leber (LHON) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da LHON.

Posologia

A dose recomendada é 900 mg/dia de idebenona (300 mg, 3 vezes por dia).

Não existem dados relativos a um tratamento contínuo superior a 6 meses com a idebenona obtidos em ensaios clínicos controlados.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose específico para o tratamento da LHON em doentes idosos.

Insuficiência hepática ou renal

Não se investigaram doentes com insuficiência hepática ou renal. É aconselhada precaução no tratamento de doentes com insuficiência hepática ou renal (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Raxone em doentes com LHON com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película Raxone devem ser engolidos inteiros com água. Os comprimidos não devem ser partidos nem mastigados. Raxone deve ser administrado com alimentos, porque estes aumentam a biodisponibilidade da idebenona.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização

Os doentes devem ser regularmente monitorizados de acordo com a prática clínica local.

Insuficiência hepática ou renal

Não existem dados disponíveis nestas populações. Por conseguinte, aconselha-se precaução ao prescrever Raxone a doentes com insuficiência hepática ou renal.

Cromatúria

Os metabolitos da idebenona são coloridos e podem causar cromatúria, ou seja, uma descoloração castanho-avermelhada da urina. Este efeito é inofensivo, não está associado à hematúria e não implica qualquer adaptação da dose ou descontinuação do tratamento. Aconselha-se precaução para garantir que a cromatúria não oculta alterações de cor por outros motivos (por exemplo, doenças renais ou do sangue).

Lactose

Raxone contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar Raxone.

Amarelo sunset

Raxone contém amarelo sunset (E110), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação em seres humanos.

Dados obtidos em estudos *in vitro* demonstraram que a idebenona e o respetivo metabolito QS10 não exercem inibição sistémica das isoformas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes da idebenona ou do QS10. Além disso, não se observou qualquer indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

A idebenona pode inibir a glicoproteína P (gp-P) com possíveis aumentos da exposição de, por exemplo, dabigatrano etexilato, digoxina ou aliscireno. A idebenona não é um substrato para a gp-P *in vitro*.

Considerando os dados de inibição *in vitro*, não é possível excluir a inibição pré-sistêmica da CYP3A4 pela idebenona. Desconhece-se o possível aumento da exposição de determinados substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam, triazolam, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol, mizolastina, pimizida, quinidina, sertindol, terfenadina, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina, eletriptano, nisoldipina e ranolazina). É aconselhada precaução, e a associação com estes medicamentos deve, se possível, ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança da idebenona em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. A idebenona só deve ser administrada a mulheres grávidas ou a mulheres em idade fértil com probabilidade de engravidarem caso se considere que o benefício do efeito terapêutico é superior a qualquer risco potencial.

Amamentação

Estudos realizados em ratos demonstraram que a idebenona é excretada no leite materno. Por conseguinte, deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito da exposição à idebenona na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Raxone sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas à idebenona notificadas com mais frequência são diarreia ligeira a moderada (que, habitualmente, não implica a descontinuação do tratamento), nasofaringite, tosse e lombalgia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que se seguem obtidas em ensaios clínicos em doentes com LHON ou notificadas no período pós-comercialização noutras indicações são apresentadas na tabela abaixo. As classes de frequência das reações adversas são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e infestações	Nasofaringite	Muito frequentes
	Bronquite	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do nível de colesterol no sangue, aumento do nível de triglicéridos no sangue	Desconhecida

Doenças do sistema nervoso	Convulsões, delírios, alucinações, agitação, discinesia, hipercinesia, poriomania, tonturas, cefaleias, agitação e torpor	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
	Náuseas, vômitos, anorexia, dispepsia	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aumento dos níveis de aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina, aumento dos níveis sanguíneos de lactato desidrogenase, aumento dos níveis de gama-lutamilttransferase, aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina, hepatite	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema, prurido	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	Frequentes
	Dor nas extremidades	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	Azotemia, cromatúria	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Mal-estar	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem do estudo RHODOS. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 2250 mg/dia, com um perfil de segurança consistente com o notificado na secção 4.8.

Não existe um antídoto específico para a idebenona. Quando necessário, deve proceder-se à administração de tratamento sintomático de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central; código ATC: ainda não atribuído

A idebenona, uma benzoquinona de cadeia curta, é um antioxidante considerado como tendo capacidade para transferir elétrons diretamente para o complexo III da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, contornando, desse modo, o complexo I e restaurando a geração de energia celular (ATP) sob condições experimentais de deficiência de complexo I. Da mesma forma, na LHON, a idebenona é capaz de transferir elétrons diretamente para o complexo III da cadeia transportadora de elétrons, ignorando assim o complexo I afetado pelas três mutações principais do ADNmt causadoras da LHON, e restaurando a geração celular de ATP.

De acordo com este modo de ação bioquímico, a idebenona pode reativar as células ganglionares da retina (CGR) viáveis mas inativas em doentes com LHON. Dependendo do tempo decorrido desde o início dos sintomas e da percentagem de CGR já afetadas, a idebenona pode promover a recuperação da visão em doentes que apresentam perda de visão.

A segurança e a eficácia clínica da idebenona na LHON foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo (RHODOS).

No RHODOS, foi incluído um total de 85 doentes com LHON, com idades entre os 14 e os 66 anos, com qualquer uma das 3 mutações principais do ADNmt (G11778A, G3460A ou T14484C) e duração da doença não superior a 5 anos. Os doentes receberam 900 mg/dia de Raxone ou um placebo por um período de 24 semanas (6 meses). Raxone foi administrado em 3 doses diárias de 300 mg cada, às refeições.

O parâmetro de avaliação final principal «melhor recuperação da acuidade visual (AV)» foi definido como o resultado do olho que apresenta a melhoria mais positiva em termos de AV, relativamente aos valores iniciais à semana 24, utilizando as tabelas ETDRS. O parâmetro de avaliação final secundário «alteração na melhor AV» foi medido como a diferença entre a melhor AV no olho esquerdo ou direito às 24 semanas, comparativamente aos valores iniciais (Tabela 1).

Tabela 1: RHODOS: Melhor recuperação da AV e alteração na melhor AV comparativamente aos valores iniciais à semana 24

Parâmetro de avaliação final (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Parâmetro de avaliação final principal: Melhor recuperação da AV (média ± EP; IC de 95%)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 letras (-0,184; 0,055) p=0,291	
Parâmetro de avaliação final secundário: Alteração na melhor AV (média ± EP; IC de 95%)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 letras (-0,255; 0,014) p=0,078	

Análise de acordo com o Modelo Misto de Medidas Repetidas

Um doente no grupo do placebo apresentou uma recuperação espontânea contínua da visão nos valores iniciais. A exclusão deste doente produziu resultados semelhantes aos observados na população ITT; como seria de esperar, a diferença entre a idebenona e o braço do placebo foi ligeiramente maior.

Uma análise pré-especificada no RHODOS determinou a percentagem de doentes com um olho com AV nos valores iniciais $\leq 0,5$ logMAR nos quais a AV se deteriorou para $\geq 1,0$ logMAR. Neste pequeno subgrupo de doentes (n = 8), 0 dos 6 doentes no grupo da idebenona sofreu uma deterioração para $\geq 1,0$ logMAR, ao passo que 2 dos 2 doentes no grupo do placebo apresentaram uma tal deterioração.

Num estudo de seguimento observacional de consulta única do RHODOS, as avaliações da AV de 58 doentes obtidas, em média, 131 semanas após a descontinuação do tratamento, indicam ser possível manter o efeito do Raxone.

Foi realizada uma análise *post hoc* dos doentes que reponderam ao tratamento no RHODOS que avaliou a percentagem de doentes que apresentou uma recuperação clinicamente relevante da AV em relação aos valores iniciais em pelo menos um olho, definida como: (i) melhoria da AV, passando de incapacidade para ler uma única letra para capacidade de ler pelo menos 5 letras na tabela ETDRS; ou (ii) melhoria da AV em pelo menos 10 letras na tabela ETDRS. Os resultados são apresentados na Tabela 2, incluindo os dados de suporte de 62 doentes com LHON que utilizaram Raxone num EAP (Expanded Access Programme - Programa de Acesso Expandido) e de 94 doentes não tratados num CRS (Case Record Survey - Inquérito de Registo de Casos).

Tabela 2: Percentagem de doentes com recuperação clinicamente relevante da AV após 6 meses a partir dos valores iniciais

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Doentes que responderam ao tratamento (N, %)	16 (30,2%)	3 (10,3 %)
EAP e CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-não tratados (N=94)
Doentes que responderam ao tratamento (N, %)	19 (30,6%)	18 (19,1%)

No EAP, o número de doentes que respondeu ao tratamento aumentou no caso de um tratamento mais prolongado, passando de 19 de um total de 62 doentes (30,6%) aos 6 meses, para um total de 17 de um total de 47 doentes (36,2%) aos 12 meses.

População pediátrica

Em ensaios clínicos de ataxia de Friedreich, 32 doentes com idades compreendidas entre os 8 e os 11 anos e 91 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos receberam idebenona \geq 900 mg/dia até 42 meses.

No RHODOS e no EAP na LHON, um total de 3 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos e 27 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos receberam idebenona a 900 mg/dia até 33 meses.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais».

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os alimentos aumentam a biodisponibilidade da idebenona cerca de 5 a 7 vezes e, por conseguinte, Raxone deve ser sempre administrado com alimentos. Os comprimidos não devem ser partidos nem mastigados.

Após a administração oral de Raxone, a idebenona é rapidamente absorvida. Em doses repetidas, as concentrações plasmáticas máximas de idebenona são atingidas, em média, no prazo de 1 hora (intervalo mediano de 0,67 h: 0,33-2,00 h). Em estudos farmacocinéticos de fase I, observaram-se aumentos proporcionais das concentrações plasmáticas da idebenona com doses de 150 mg a 1050 mg. Nem a idebenona nem os seus metabolitos apresentaram farmacocinética dependente do tempo.

Distribuição

Dados experimentais mostraram que a idebenona atravessa a barreira hematoencefálica e é distribuída em concentrações significativas no tecido cerebral. Após a administração oral, concentrações farmacologicamente relevantes de idebenona são detetáveis no humor aquoso do olho.

Biotransformação

O metabolismo ocorre através do encurtamento oxidativo da cadeia lateral e da redução do anel da quinona e da conjugação com glucuronidos e sulfatos. A idebenona apresenta um elevado metabolismo de primeira passagem, o que resulta em conjugados de idebenona (glucuronidos e

sulfatos (IDE-C)) e nos metabolitos QS10, QS6, e QS4 de Fase I, bem como nos correspondentes metabolitos de Fase II (glucuronidos e sulfatos (QS10 + QS10-C, QS6 + QS6-C, QS4 + QS4-C)). Os principais metabolitos no plasma são IDE-C e QS4+QS4-C.

Eliminação

Devido ao elevado efeito de primeira passagem, as concentrações plasmáticas de idebenona eram, geralmente, apenas mensuráveis até 6 horas após a administração oral de 750 mg de Raxone, administrados como uma dose única por via oral ou após doses repetidas, três vezes por dia (14 dias). A principal via de eliminação é o metabolismo, sendo a maioria da dose excretada através dos rins sob a forma de metabolitos. Após uma dose oral única ou repetida de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C foram os metabolitos mais proeminentes derivados da idebenona na urina, o que representa, em média, entre 49,3% e 68,3% da dose total administrada. QS6+QS6 representaram 6,45% a 9,46%, enquanto QS10+QS10-C e IDE+IDE-C estiveram próximos ou foram inferiores a 1%.

Insuficiência hepática ou renal

Não existem dados disponíveis nestas populações.

População pediátrica

Embora a experiência de ensaios clínicos na população pediátrica com LHON se limite a doentes com idade igual ou superior a 14 anos, os dados farmacocinéticos de estudos de farmacocinética populacional, que incluíram doentes pediátricos com ataxia de Friedreich com idade igual ou superior a 8 anos, não revelaram diferenças significativas em termos de farmacocinética da idebenona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Povidona K25
Estearato de magnésio
Sílica coloidal

Revestimento

Macrogol 3350
Poli(álcool vinílico)
Talco
Dióxido de titânio
Amarelo sunset FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com tampas de rosca de polipropileno invioláveis resistentes à abertura por crianças, contendo 180 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1020/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 12 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para investigar mais aprofundadamente os benefícios de Raxone no tratamento dos doentes com LHON, o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo de intervenção externo aberto controlado pela história natural, para avaliar a eficácia e segurança de Raxone no tratamento de doentes com LHON, incluindo o tratamento de longo prazo.	Os relatórios intercalares devem ser apresentados aquando das reavaliações anuais. Data limite do relatório final: 31 de agosto de 2020
Para investigar mais aprofundadamente os benefícios de Raxone no tratamento dos doentes com LHON, o titular da AIM deve manter e alargar o Inquérito Histórico de Registo de Casos dos Dados de Acuidade Visual de doentes com LHON, para funcionar como controlo externo do estudo sem ocultação.	Os relatórios intercalares devem ser apresentados aquando das reavaliações anuais. Data limite do relatório final: 31 de agosto de 2020
Estudo de segurança pós-autorização (PASS) sem intervenção: Para investigar de forma mais aprofundada a segurança de Raxone no tratamento de doentes com LHON, o titular da AIM deve gerar dados com base num protocolo acordado a partir de um registo com exposição ao medicamento de doentes aos quais foi prescrito Raxone para o tratamento de LHON na prática clínica. O registo também deve ser utilizado para gerar dados sobre a eficácia a longo prazo.	Relatórios a apresentar aquando da reavaliação anual
O titular da AIM deve seguir os doentes no Programa de Acesso Expandido existente e apresentar os resultados finais.	Os relatórios intercalares devem ser apresentados aquando das reavaliações anuais. Data limite do relatório final: 31 de agosto de 2019

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGENS EXTERIORES/RÓTULO DO FRASCO DE HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película
idebenona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idebenona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie Straße 8
D-79539 Kiel
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1020/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Raxone 150 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película idebenona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Raxone e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Raxone
3. Como tomar Raxone
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Raxone
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Raxone e para que é utilizado

Raxone contém uma substância chamada idebenona.

A idebenona é utilizada no tratamento da deficiência visual em doentes adolescentes e adultos que sofrem de uma doença ocular chamada neuropatia ótica hereditária de Leber (LHON).

- Este problema ocular é hereditário, ou seja, afeta os membros de uma mesma família.
- É causado por um problema nos genes (a chamada «mutação genética») que afeta a capacidade das células no olho para produzirem a energia necessária para conseguirem funcionar normalmente, acabando por se tornar inativas.
- A LHON pode causar perda de visão devido à inatividade das células responsáveis pela visão.

O tratamento com Raxone pode restaurar a capacidade das células para produzir energia e, desde modo, permitir que as células inativas do olho funcionem novamente. Isto pode levar a alguma melhoria em termos de perda de visão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Raxone

Não tome Raxone:

- se tem alergia à idebenona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Raxone se:

- tem problemas no sangue, fígado ou rins.

Alteração na cor da urina

Raxone pode fazer com que a sua urina se torne castanho-avermelhada. Esta alteração de cor é

inofensiva e não significa que o seu tratamento tenha de ser alterado. Contudo, a alteração da cor pode indicar que sofre de problemas nos rins ou bexiga.

- Informe o seu médico se a sua urina mudar de cor.
- O seu médico poderá solicitar a realização de uma análise à urina, para se certificar de que a alteração da cor não está a ocultar outros problemas.

Testes

O seu médico verificará a sua visão antes de começar a tomar o medicamento e, posteriormente, em consultas regulares durante a toma deste.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças, pois desconhece-se se o Raxone é seguro ou funciona em doentes com idade inferior a 12 anos.

Outros medicamentos e Raxone

Alguns medicamentos podem interagir com Raxone. Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial os seguintes:

- medicamentos para o tratamento de insónias (midazolam, triazolam)
- medicamentos para reduzir os níveis de colesterol ou para prevenir doenças cardiovasculares (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)
- medicamentos anti-histamínicos para o tratamento de alergias (astemizol, mizolastina, terfenadina)
- medicamentos para o tratamento da tensão alta e da dor torácica (bepridilo, nisoldipina, ranolazina)
- medicamentos para o tratamento da azia (cisaprida)
- medicamentos para o tratamento da fibrilação auricular (dofetilida)
- medicamentos para o tratamento da dependência de opioides (levacetilmetadol)
- medicamentos para o tratamento de tiques musculares e da fala associados à síndrome de Tourette (pimozida)
- medicamentos para o tratamento de perturbações da frequência cardíaca (quinidina)
- medicamentos antipsicóticos (sertindol)
- medicamentos para o tratamento da enxaqueca (dihidroergotamina, ergotamina, eletriptano)
- medicamentos para o controlo de hemorragias excessivas após o parto (ergometrina, metilergometrina).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- O seu médico só lhe prescreverá Raxone se os benefícios do tratamento forem superiores aos riscos para o feto.
- Raxone pode passar para o leite da mãe. Se está a amamentar, o seu médico falará consigo sobre se deve deixar de amamentar ou deixar de tomar o medicamento. Esta decisão tomará em linha de conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Raxone afete a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

Raxone contém lactose e amarelo sunset (E110)

- Raxone contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante à lactose ou que não consegue tolerar ou digerir alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Raxone contém um corante chamado «amarelo sunset» (também conhecido por E110). Este corante pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Raxone

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dose deve tomar

A dose recomendada é de 2 comprimidos três vezes ao dia (um total de 6 comprimidos por dia).

Tomar este medicamento

- Tome os comprimidos com alimentos - isto ajuda a que o seu sangue absorva melhor o medicamento a partir do estômago.
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Não esmague nem mastigue os comprimidos.
- Tome os comprimidos à mesma hora do dia, todos os dias. Por exemplo, de manhã ao pequeno-almoço, ao almoço a meio do dia, e ao jantar à noite.

Se tomar mais Raxone do que deveria

Se tomar mais Raxone do que deveria, fale de imediato com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Raxone

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, omita a dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Raxone

Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- nasofaringite (constipação)
- tosse

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia (ligeira a moderada que, geralmente, não implica a descontinuação do tratamento)
- dor de costas

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- bronquite
- alterações nos resultados das análises de sangue: nível baixo de glóbulos brancos, nível baixo de glóbulos vermelhos ou nível baixo de plaquetas
- aumento dos níveis de colesterol ou de gordura no sangue (observado nas análises)
- convulsões, sensação de confusão, ver ou ouvir coisas que não são reais (alucinações), sentir-se excitado, movimentos que não consegue controlar, tendência para deambular, sentir-se com tonturas, dores de cabeça, sentir-se irrequieto, falta de energia
- náuseas, vômitos, perda de apetite, dores de estômago
- níveis altos de algumas enzimas hepáticas no organismo, o que significa que tem problemas de fígado – observado nas análises, níveis elevados de «bilirrubina» –, o que pode fazer com que a sua pele e a parte branca dos olhos adquiram um tom amarelado, hepatite

- erupção cutânea, comichão
- dor nas extremidades
- níveis altos de azoto no sangue, observados em análises com alteração da cor da urina
- sensação geral de mal-estar

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Raxone

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Raxone

- A substância ativa é a idebenona. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idebenona.
- Os outros componentes são
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K25, estearato de magnésio e sílica coloidal.
Revestimento de película do comprimido: macrogol, poli(álcool vinílico), talco, dióxido de titânio, amarelo sunset (E110).

Qual o aspeto de Raxone e conteúdo da embalagem

- Raxone comprimidos revestidos por película são comprimidos cor laranja, redondos e com 10 mm de diâmetro, com o logótipo da Santhera gravado num lado e a inscrição «150» no outro.
- Raxone é fornecido em frascos brancos de plástico. Um blister contém 180 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADAS PELA
AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.