

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Raxone 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține idebenonă 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză 46 mg (sub formă de monohidrat) și colorant galben amurg (E110) 0,23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, de culoare portocalie, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 10 mm, marcate cu sigla Santhera pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

4. Date clinice

4.1 Indicații terapeutice

Raxone este indicat pentru tratamentul tulburărilor de vedere la pacienții adolescenți și adulți cu neuropatie optică ereditară Leber (LHON) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LHON.

Doze

Doza recomandată este de 900 mg de idebenonă pe zi (300 mg, de 3 ori pe zi).

Nu sunt disponibile date din studii clinice controlate privind continuarea tratamentului cu idebenonă pe o perioadă de peste 6 luni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei pentru tratamentul pacienților vârstnici cu LHON.

Insuficiență hepatică sau renală

Nu au fost efectuate investigații la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Se recomandă prudență în cazul administrării tratamentului la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Raxone la pacienții cu LHON cu vârsta mai mică de 12 de ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate formula o recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Raxone trebuie înghițite întregi cu apă. Comprimatele nu trebuie rupte sau mestecate. Raxone trebuie administrat cu alimente, deoarece alimentele măresc biodisponibilitatea idebenonei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Pacienții trebuie monitorizați periodic în conformitate cu recomandările din practica clinică locală.

Insuficiență hepatică sau renală

Nu sunt disponibile date la aceste grupe de pacienți. De aceea, se recomandă prudență atunci când se prescrie Raxone la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Cromaturie

Metaboliții idebenonei sunt colorați și pot determina apariția cromaturiei, adică o modificare a culorii urinei în brun-roșcat. Acest efect este inofensiv, nu este asociat cu hematuria și nu este necesară ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului. Se recomandă prudență pentru a se asigura că cromaturia nu maschează modificări ale culorii provocate de alte cauze (de exemplu, afecțiuni renale sau hematologice).

Lactoză

Raxone conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Raxone.

Colorant galben amurg

Raxone conține colorant galben amurg (E110), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om.

Datele obținute din studiile *in vitro* au demonstrat că idebenona și metabolitul ei, QS10, nu exercită inhibarea sistemică a izoenzimelor CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450

la concentrații ale idebenonei sau ale QS10 relevante din punct de vedere clinic. În plus, nu s-a observat nicio acțiune inductoare asupra CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Idebenona poate să inhibe glicoproteina P (p-gp), determinând o posibilă creștere a expunerii, de exemplu, la dabigatran etexilat, digoxină sau aliskiren. *In vitro*, idebenona nu constituie un substrat pentru p-gp.

Pe baza datelor privind inhibiția *in vitro*, nu se poate exclude posibilitatea de inhibare presistemică a CYP3A4 de către idebenonă. Nu există date cunoscute privind posibila creștere a expunerii la anumite substraturi ale CYP3A4 (de exemplu, midazolam, triazolam, atorvastatină, lovastatină, simvastatină, astemizol, bepridil, cisapridă, dofetilidă, levacetilmetadol, mizolastină, pimozidă, chinidină, sertindol, terfenadină, dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergometrină, eletriptan, nisoldipină și ranolazină). Se recomandă prudență și, dacă este posibil, asocierea cu aceste medicamente trebuie evitată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța idebenonei la femeile gravide nu a fost stabilită. Studiile pe animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Idebenona trebuie administrată la femei gravide sau la femei aflate la vârsta fertilă sau la femei cu potențial fertil numai dacă se consideră că beneficiul efectului terapeutic depășește orice risc potențial.

Alăptarea

Studiile efectuate la șobolan au evidențiat că idebenona se excretă în laptele matern. Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile terapiei pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul expunerii la idebenonă asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Raxone nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la idebenonă raportate cel mai frecvent sunt diaree ușoară până la moderată (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului), rinofaringită, tuse și dureri dorsale.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, sunt prezentate următoarele reacții adverse observate în timpul studiilor clinice la pacienții cu LHON sau raportate în urma utilizării ulterioare punerii pe piață în alte indicații. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe și sisteme	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Rinofaringită	Foarte frecvente

	Bronșită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, anemie, leucocitopenie, trombocitopenie, neutropenie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Valori crescute ale colesterolului în sânge, valori crescute ale trigliceridelor în sânge	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Crize convulsive, delir, halucinații, agitație, dischinezie, hiperchinezie, poriomanie, amețeli, cefalee, stare de neliniște, stupeoare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Frecvente
	Greață, vărsături, anorexie, dispepsie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alaninaminotransferazei, ale aspartat aminotransferazei, ale fosfatazei alcaline din sânge, ale lactat dihidrogenazei din sânge, ale gama-glutamyltransferazei, creșterea bilirubinemiei, hepatită	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale	Frecvente
	Dureri la nivelul extremităților	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Azotemie, cromaturie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Stare de rău general	Cu frecvență necunoscută

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Din studiul RHODOS nu a rezultat niciun caz de raportare privind supradozajul. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate doze de până la 2250 mg/zi, indicând un profil de siguranță similar celui raportat la pct. 4.8.

Nu există un antidot specific pentru idebenonă. Atunci când este necesar, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos, codul ATC: încă nealocat

Idebenona, o benzochinonă cu catenă scurtă, este un antioxidant despre care se presupune că este capabil să transfere electroni direct către complexul III al catenei mitocondriale transportoare de electroni, eludând astfel complexul I și restabilind generarea energiei celulare (ATP) în condițiile experimentale ale deficitului de complex I. În mod similar, la pacienții cu boala LHON, idebenona poate să transfere electroni direct către complexul III al catenei transportoare de electroni, astfel ocolind complexul I, care este afectat de toate cele trei mutații primare ale ADNmt care determină boala LHON, și restabilind generarea de ATP la nivel celular.

Pe baza acestui mod biochimic de acțiune, idebenona poate să reactiveze celulele ganglionare retiniene (CGR) viabile, dar care sunt inactive la pacienții cu LHON. În funcție de perioada de timp din momentul instalării simptomelor și în funcție de gradul în care CGR sunt deja afectate, idebenona poate să faciliteze recuperarea vederii la pacienții care manifestă pierderea vederii.

Siguranța clinică și eficacitatea idebenonei la pacienții cu LHON au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (RHODOS).

În studiul RHODOS au fost înrolați în total 85 de pacienți cu LHON, cu vârsta cuprinsă între 14 și 66 de ani, prezentând oricare din cele 3 mutații primare ale ADNmt (G11778A, G3460A sau T14484C) și cu o durată a bolii de maximum 5 ani. Pacienții au primit fie Raxone în doză de 900 mg/zi, fie placebo, pe o perioadă de 24 de săptămâni (6 luni). Raxone a fost administrat în doze a câte 300 mg de 3 ori pe zi, luate cu alimente.

Obiectivul final principal, „cea mai bună recuperare a acuității vizuale (AV)”, a fost definit prin rezultatele obținute în analiza ochilor care indică ameliorarea maximă pozitivă a AV de la valoarea inițială până în săptămâna 24, utilizând planșe EDTRS. Obiectivul final principal secundar, „modificări față de AV maximă”, a fost măsurat prin diferența dintre AV maximă, fie pentru ochiul stâng, fie pentru cel drept, la 24 săptămâni, în comparație cu valoarea inițială (Tabelul 1).

Tabelul 1: RHODOS: Recuperarea maximă a AV și modificarea valorii maxime a AV de la valoarea inițială până în săptămâna 24

Criteriu de evaluare final (intenție de tratament)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Criteriu de evaluare final principal: Recuperare maximă a AV (media ± eroarea standard; Î95%)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 litere (-0,184; 0,055) p=0,291	
Criteriu final secundar: Modificare a valorii maxime a AV (media ± eroarea standard; Î95%)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 litere (-0,255; 0,014) p=0,078	

Analiză în conformitate cu Modelul Mixt pentru Măsurători Repetate (MMRM)

Un pacient din grupul care a primit placebo a prezentat o recuperare spontană continuă a vederii la valoarea inițială. Excluderea acestui pacient a determinat rezultate similare celor obținute la populația cu intenție de tratament (ITT); așa cum s-a preconizat, diferența dintre brațul de tratament cu idebenonă și brațul de tratament cu placebo a fost puțin mai mare.

O analiză pre-specificată din studiul RHODOS a determinat procentul de pacienți prezentând un ochi la valoarea inițială a AV de $\leq 0,5$ logMAR, la care AV s-a deteriorat, ajungând la $\geq 1,0$ logMAR. În această subgrupă mică de pacienți (n=8), 0 din 6 pacienți din grupa care a primit idebenonă au prezentat deteriorări până la $\geq 1,0$ logMAR, în timp ce 2 din 2 pacienți din grupul placebo au prezentat o astfel de deteriorare.

Un studiu observațional de monitorizare, pe baza unei singure vizite, în cadrul studiului RHODOS pentru evaluările AV obținute de la 58 de pacienți, după o perioadă medie de 131 de săptămâni de la întreruperea tratamentului, indică faptul că efectul Raxone poate fi menținut.

În studiul RHODOS a fost efectuată o analiză post-hoc a respondenților, în care a fost evaluat procentul de pacienți care au manifestat o recuperare a AV relevantă din punct de vedere clinic față de valoarea inițială la cel puțin un ochi, această recuperare fiind definită prin: (i) ameliorare a AV, de la incapacitatea de a citi o singură literă până la capacitatea de a citi cel puțin 5 litere pe planșa ETDRS;

sau (II) ameliorare a AV prin capacitatea de a citi cel puțin 10 litere pe planșa ETDRS. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2, care cuprinde date de susținere de la 62 de pacienți cu LHON care au utilizat Raxone în cadrul unui Program de Acces Extins (EAP) și de la 94 de pacienți netratați, incluși într-un Studiu de supraveghere retrospectivă a cazurilor (CRS).

Tabelul 2: Procentul de pacienți cu recuperare relevantă a AV de din punct de vedere clinic față de valoarea inițială după 6 luni

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Respondenți (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
EAP și CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-pacienți netratați (N=94)
Respondenți (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

În studiul EAP, numărul de respondenți a crescut odată cu durata mai mare de administrare a tratamentului, de la 19 din 62 de pacienți (30,6%) la 6 luni de tratament până la 17 din 47 de pacienți (36,2%) la 12 luni de tratament.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate la pacienții cu ataxie Friedreich, 32 de pacienți cu vârste cuprinse între 8 și 11 ani și 91 de pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani au primit idebenonă la o doză ≥ 900 mg/zi timp de până la 42 de luni.

În studiile RHODOS și EAP efectuate la pacienții cu LHON, un număr total de 3 pacienți cu vârste cuprinse între 9 și 11 ani și 27 de pacienți cu vârste între 12 și 17 ani au primit idebenonă la o doză de 900 mg/zi timp de până la 33 de luni.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alimentele cresc biodisponibilitatea idebenonei de aproximativ 5-7 ori și, prin urmare, Raxone trebuie administrat întotdeauna cu alimente. Comprimatele nu trebuie rupte sau mestecate.

După administrarea pe cale orală a Raxone, idebenona este absorbită rapid. În cazul dozei repetate, concentrațiile plasmatice maxime ale idebenonei sunt atinse într-un interval mediu de 1 oră (mediana de 0,67 ore, interval: 0,33-2,00 ore). În studiile farmacocinetice de fază I, au fost observate creșteri proporționale ale concentrațiilor plasmatice ale idebenonei pentru dozele situate între 150 mg și 1050 mg. Nici idebenona, nici metabolizii ei nu au arătat o farmacocinetică dependentă de timp.

Distributie

Datele experimentale au arătat că idebenona traversează bariera hemato-encefalică și se distribuie în concentrații semnificative la nivelul țesutului cerebral. În urma administrării, concentrații de idebenonă relevante din punct de vedere farmacologic sunt detectabile în umoarea apoasă a globului ocular.

Metabolizare

Metabolizarea are loc prin degradarea oxidativă a catenei laterale și prin reducerea inelului chinonic și conjugarea în glucuronide și sulfați. Idebenona prezintă o metabolizare extensivă de prim pasaj, care determină formarea conjugatilor idebenonei (glucuronide și sulfați (IDE-C)) și a metaboliților de fază I QS10, QS6 și QS4, precum și a metaboliților corespunzători de fază II (glucuronide și sulfați (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Principalii metaboliți plasmatici sunt IDE-C și QS4+QS4-C.

Eliminare

Din cauza efectului de prim-pasaj extensiv, concentrațiile plasmatice ale idebenonei au putut fi măsurate, în general, numai până la 6 ore după administrarea pe cale orală a dozei de 750 mg de Raxone, utilizată fie ca doză orală unică, fie ca doze repetate (14 zile) de trei ori pe zi (t.i.d). Principala cale de eliminare este prin metabolizare, majoritatea dozei excretându-se pe cale renală, sub formă de metaboliți. După administrarea unei doze orale unice sau repetate de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C au fost metaboliții cu cea mai mare preponderență derivați din idebenonă în urină, reprezentând, în medie, între 49,3% și 68,3% din doza totală administrată. QS6+QS6 au reprezentat 6,45% până la 9,46%, în timp ce QS10+QS10-C și IDE+IDE-C s-au apropiat de 1% sau mai puțin.

Insuficiență hepatică sau renală

Nu sunt disponibile date la aceste grupe de pacienți.

Copii și adolescenți

Deși experiența acumulată din studiile clinice la copii și adolescenți cu LHON se limitează la pacienți cu vârsta de 14 ani și peste, datele farmacocinetice obținute din studii farmacocinetice efectuate la această grupă, care au inclus pacienți copii și adolescenți cu ataxie Friedreich, cu vârste de 8 ani și peste, nu au indicat diferențe semnificative ale farmacocineticii idebenonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Povidonă K25
Stearat de magneziu
Siliciu coloidal

Înveliș

Macrogol 3350
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titan
Colorant galben amurg FCF (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate, de culoare albă, cu capace albe, securizate, de tip „twist-off”, din polipropilenă, cu șurub rezistent pentru copii, fiecare flacon conținând 180 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UE/1/15/1020/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 12 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR-ului trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Pentru investigarea mai aprofundată a beneficiilor Raxone în tratamentul pacienților cu LHON, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu controlat extern privind istoricul natural al bolii, deschis, intervențional, pentru a evalua eficacitatea și siguranța Raxone în tratamentul pacienților cu LHON, inclusiv în tratamentul pe termen lung.</p>	<p>Rapoartele intermediare trebuie furnizate în cadrul reevaluărilor anuale.</p> <p>Data de finalizare a raportului final: 31 august 2020</p>
<p>Pentru investigarea mai aprofundată a beneficiilor Raxone în tratamentul pacienților cu LHON, DAPP trebuie să păstreze și să extindă Studiul de supraveghere a istoricului cazurilor de boală referitor la datele privind acuitatea vizuală, obținute de la pacienții cu LHON, care să servească drept control extern pentru studiul deschis.</p>	<p>Rapoartele intermediare trebuie furnizate în cadrul reevaluărilor anuale.</p> <p>Data de finalizare a raportului final: 31 august 2020</p>
<p>Studiu de siguranță non-intervențional în perioada post-autorizare (PASS) Pentru investigarea mai aprofundată a siguranței Raxone în tratamentul pacienților cu LHON, DAPP trebuie să genereze date pe baza unui protocol aprobat dintr-un registru privind expunerea la medicament a pacienților cărora li s-a prescris Raxone pentru tratarea LHON în practica clinică. De asemenea, registrul trebuie utilizat pentru generarea datelor privind eficacitatea pe termen lung.</p>	<p>Rapoartele trebuie furnizate în cadrul reevaluărilor anuale.</p>
<p>DAPP trebuie să urmărească datele obținute de la pacienții incluși în Programul de acces extins și să depună rezultatele finale.</p>	<p>Rapoartele intermediare trebuie furnizate în cadrul reevaluărilor anuale.</p> <p>Data de finalizare a raportului final: 31 august 2019</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTII/ETICHETA FLACONULUI DIN PEÎD

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Raxone 150 mg comprimate filmate
idebenonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține idebenonă 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și colorant galben amurg (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UE/1/15/1020/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Raxone 150 mg

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Raxone 150 mg comprimate filmate idebenonă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Raxone și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Raxone
3. Cum să luați Raxone
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Raxone
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Raxone și pentru ce se utilizează

Raxone conține o substanță numită idebenonă.

Idebenona se utilizează în tratamentul tulburărilor de vedere la adulții și adolescenții care prezintă o afecțiune oftalmică, numită neuropatie optică ereditară Leber (LHON).

- Această afecțiune oftalmică este ereditară – adică se transmite în familie.
- Boala este cauzată de o problemă genetică pe care o aveți (numită „mutație genetică”) care afectează capacitatea celulelor de la nivelul ochilor de a produce energia necesară pentru a funcționa normal, astfel că acestea devin inactive.
- Boala LHON poate duce la pierderea vederii din cauza inactivității celulelor responsabile pentru vedere.

Tratamentul cu Raxone poate restabili capacitatea celulelor de a produce energie și, astfel, permite celulelor inactive din globul ocular să funcționeze din nou. Aceasta poate să ducă la o anumită ameliorare în cazurile de pierdere a vederii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Raxone

Nu luați Raxone:

- dacă sunteți alergic la idebenonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Raxone, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți boli ale sângelui, ale ficatului sau rinichilor.

Modificare a culorii urinei

Raxone poate să modifice culoarea urinei dumneavoastră în brun-roșcat. Această modificare a culorii este inofensivă – nu înseamnă că tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat. Cu toate acestea, modificarea culorii ar putea să fie un indiciu că aveți afecțiuni renale sau ale vezicii urinare.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urina își schimbă culoarea.
- Acesta vă poate efectua un test de urină pentru a se asigura că modificarea culorii nu maschează alte afecțiuni.

Teste

Medicul dumneavoastră vă va efectua un control al vederii înainte să luați acest medicament și, ulterior, cu ocazia vizitelor periodice pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii. Acest lucru se datorează faptului că nu se știe dacă Raxone prezintă siguranță sau dacă funcționează la pacienți cu vârsta sub 12 ani.

Raxone împreună cu alte medicamente

Unele medicamente pot interacționa cu Raxone. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special oricare dintre următoarele:

- pentru tratamentul insomniei (midazolam, triazolam)
- pentru reducerea valorilor colesterolului sau în prevenirea bolilor cardiovasculare (atorvastatină, lovastatină, simvastatină)
- antihistaminice pentru tratamentul alergiilor (astemizol, mizolastină, terfenadină)
- pentru tratamentul hipertensiunii și durerilor toracice (bepridil, nisoldipină, ranolazină)
- pentru tratamentul arsurilor gastrice (cisapridă)
- pentru tratamentul fibrilației atriale (dofetilidă)
- pentru gestionarea dependenței de medicamente opioide (levacetilmetadol)
- pentru tratamentul ticurilor musculare și din timpul vorbirii, asociate cu sindromul Tourette (pimozidă)
- pentru tratamentul tulburărilor de ritm al inimii (chinidină)
- medicamente antipsihotice (sertindol)
- pentru tratamentul migrenelor (dihidroergotamină, ergotamină, eletriptan)
- pentru controlul hemoragiilor excesive după naștere (ergometrină, metilergometrină).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Medicul dumneavoastră vă va prescrie Raxone numai dacă beneficiile tratamentului sunt mai mari decât riscurile asociate pentru făt.
- Raxone poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu medicamentul. Acesta va avea în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul medicamentului pentru tratamentul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că Raxone vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Raxone conține lactoză și colorant galben amurg (E110).

- Raxone conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la lactoză sau cu nu puteți tolera sau digera unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
- Raxone conține un colorant numit „galben amurg” (denumit și E110). Acesta vă poate cauza reacții alergice.

3. Cum să luați Raxone

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să utilizați

Doza recomandată este de 2 comprimate administrate de trei ori pe zi – aceasta înseamnă un total de 6 comprimate pe zi.

Utilizarea acestui medicament

- Luați comprimatele cu alimente – acest lucru facilitează trecerea unei cantități mai mari de medicament din stomacul dumneavoastră în sânge.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- Nu sfărâmați și nu mestecați comprimatele.
- Luați comprimatele zilnic la aceeași oră a zilei. De exemplu, dimineața la micul dejun, la amiază o dată cu masa de prânz și seara la cină.

Dacă luați mai mult Raxone decât trebuie

Dacă luați mai mult Raxone decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Raxone

Dacă uitați o doză, omiteți doza uitată. Apoi, luați doza următoare, la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Raxone

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul cu acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- rinofaringită (răceală)
- tuse

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- diaree (ușoară până la moderată, care, în general, nu necesită întreruperea tratamentului)
- dureri de spate

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- bronșită
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge: valori reduse ale globulelor albe sau valori reduse ale globulelor roșii sau valori reduse ale trombocitelor
- valori crescute ale colesterolului sau ale lipidelor din sânge – obținute în analize
- crize convulsive, senzație de confuzie, vedeți sau auziți lucruri care nu sunt reale (halucinații), stare de excitație, mișcări pe care nu le puteți controla, tendință de a rătăci, senzație de amețeală, dureri de cap, senzație de neliniște, lipsă de energie
- greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, dureri de stomac
- valori ridicate ale unor enzime hepatice în organism, ceea ce înseamnă că aveți afecțiuni ale ficatului – obținute în analize; valori ridicate ale „bilirubinei” – aceasta vă poate îngălbeni culoarea pielii și albul ochilor, hepatită
- erupții pe piele trecătoare, mâncărime
- dureri la nivelul extremităților

- valori ridicate de azot în sânge – obținute în analize; modificări ale culorii urinei
- stare generală de rău

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Raxone

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Raxone

- Substanța activă este idebenona. Fiecare comprimat conține idebenonă 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatelor: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, povidonă K25, stearat de magneziu și siliciu coloidal.
Învelișul comprimatelor: macrogol, alcool polivinilic, talc, dioxid de titan, galben amurg (E110).

Cum arată Raxone și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate Raxone sunt comprimate rotunde, de culoare portocalie, cu diametrul de 10 mm, inscripționate cu sigla Santhera pe o față și cu „150” pe cealaltă față.
- Raxone este furnizat în flacoane de plastic de culoare albă. Fiecare flacon conține 180 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.