

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raxone 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idebenone.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 46 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,23 mg di giallo tramonto FCF (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa- rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

Sono disponibili dati riguardanti il trattamento continuo con idebenone fino a 24 mesi, ottenuti nell'ambito di uno studio clinico in aperto sulla storia naturale (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

Per il trattamento della LHON in pazienti anziani, non è richiesta una particolare modifica della dose.

Compromissione epatica o renale

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio

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

Compromissione epatica o renale

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

Cromaturia

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

Lattosio

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

Giallo tramonto

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

In vivo, idebenone è un debole inibitore del CYP3A4. Dati provenienti da uno studio d'interazione farmaco-farmaco in 32 volontari sani, mostrano come durante il primo giorno di somministrazione di 300 mg di idebenone tre volte al giorno per via orale, il metabolismo di midazolam, un substrato del

CYP3A4, non abbia subito modifiche quando i due medicinali sono stati somministrati contemporaneamente. Dopo somministrazione ripetuta, quando midazolam è stato somministrato in associazione con 300 mg di idebenone, tre volte al giorno, la C_{max} e l'AUC di midazolam erano aumentate, rispettivamente, del 28% e del 34%. Di conseguenza, i substrati di CYP3A4 noti per avere un ristretto indice terapeutico quali alfentanil, astemizolo, terfenadina, cisapride, ciclosporina, fentanil, pimozone, chinidina, sirolimus, tacrolimus o gli alcaloidi dell'ergot (ergotamina, diidroergotamina) devono essere somministrati con cautela nei pazienti trattati con idebenone.

Idebenone può inibire la glicoproteina-P (P-gp) con possibile aumento dell'esposizione, ad es., di dabigatran etexilato, digossina o aliskiren. Nei pazienti che stanno assumendo idebenone, questi medicinali devono essere somministrati con cautela. Idebenone non è un substrato per la P-gp *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Negli animali, i dati farmacodinamici/tossicologici disponibili hanno evidenziato l'escrezione di idebenone nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere /astenersi dalla terapia con Raxone tenendo presente il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Molto comune
	Bronchite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Colesterolo ematico aumentato, trigliceridi ematici aumentati	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Crisi convulsiva, delirium, allucinazioni, agitazione, discinesia, ipercinesia, poriomania, capogiro, cefalea, irrequietezza, stupore	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea, vomito, anoressia, dispepsia	Non nota
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica, gamma-glutamilttransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, epatite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
	Dolore a un arto	Non nota
Patologie renali e urinarie	Azotemia, cromaturia	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Non nota

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato segnalato dagli studi RHODOS e LEROS. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 2.250 mg/die, evidenziando un profilo di sicurezza coerente con quello riportato nel paragrafo 4.8.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, Altri psicostimolanti e nootropi;
Codice ATC: N06BX13

Meccanismo d'azione

Idebenone, un benzochinone a catena corta, è un antiossidante che si ritiene in grado di trasferire gli elettroni direttamente al complesso III della catena di trasporto degli elettroni mitocondriale,

aggirando così il complesso I e ripristinando, in condizioni sperimentali di deficit del complesso I, la generazione dell'energia cellulare (ATP). Analogamente nella LHON, idebenone può trasferire gli elettroni direttamente al complesso III della catena di trasporto degli elettroni, aggirando così il complesso I, condizionato da tutte e tre le mutazioni primarie del mtDNA che causano la LHON, e ripristinando la generazione di ATP cellulare.

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

Efficacia clinica e sicurezza

La sicurezza clinica e l'efficacia di idebenone nella LHON sono state valutate in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (RHODOS). L'efficacia e la sicurezza a lungo termine sono state valutate in uno studio in aperto condotto dopo l'autorizzazione (LEROS).

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

L'obiettivo clinico primario (*primary endpoint*) "migliore recupero dell'acuità visiva (AV)", è stato definito come il migliore risultato positivo del miglioramento dell'AV manifestato dall'occhio, dal valore basale alla 23^o settimana, utilizzando le tavole ETDRS. Il principale obiettivo clinico secondario (*secondary endpoint*) "variazione della migliore AV" è stato misurato come differenza tra la migliore AV nell'occhio sinistro o destro, a 24 settimane, rispetto al basale (Tabella 1).

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

Obiettivo clinico (<i>Endpoint</i>) (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Endpoint primario: Migliore recupero dell'AV (media ± ES; IC al 95%)	logMAR* -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 lettere (-0,184; 0,055) <i>p</i> = 0,291	
Principale obiettivo clinico secondario (<i>Main secondary endpoint</i>) : Variazione della migliore AV (media ± ES; IC al 95%)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR -0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 lettere (-0,255; 0,014) <i>p</i> = 0,078	

Analisi sulla base di un Modello Misto di Misure Ripetute (MMRM)

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

*logMAR – Logaritmo del minimo angolo di risoluzione

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

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

Nello studio RHODOS è stata eseguita un'analisi a posteriori (*post-hoc analysis*) dei pazienti rispondenti alla terapia, valutando la percentuale di pazienti che hanno avuto, in almeno un occhio, un recupero dell'AV clinicamente rilevante rispetto al valore basale, definito come uno dei seguenti: (i)

miglioramento dell'AV da incapacità di leggere una singola lettera a capacità di leggere almeno 5 lettere sulla tavola ETDRS; oppure (ii) miglioramento dell'AV di almeno 10 lettere sulla tavola ETDRS. I risultati sono riportati nella Tabella 2, inclusi i dati a supporto derivati da 62 pazienti con LHON che utilizzavano Raxone in un programma di accesso allargato (*Expanded Access Programme*, EAP) e da 94 pazienti non trattati in un'indagine sulla casistica (*Case Record Survey*, CRS).

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

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

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

Nello studio in aperto LEROS sono stati arruolati in totale 199 pazienti affetti da LHON. Più della metà di essi (112 [56,6%]) presentava la mutazione G11778A, 34 pazienti (17,2%) presentavano la mutazione T14484C e 35 (17,7%) la mutazione G3460A. L'età media al basale era pari a 34,2 anni. I pazienti sono stati trattati con 900 mg/die di Raxone per un periodo di 24 mesi. Raxone è stato somministrato in 3 dosi giornaliere da 300 mg ciascuna, con i pasti.

L'obiettivo clinico primario dello studio LEROS era la percentuale di occhi nella quale era stato raggiunto un beneficio clinicamente rilevante (*Clinically Relevant Benefit*, CRB) (vale a dire, un recupero clinicamente rilevante [*Clinically Relevant Recovery*, CRR] dell'AV rispetto al basale, oppure una stabilizzazione clinicamente rilevante [*Clinically Relevant Stabilization*, CRS]) al mese 12 nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con Raxone ≤ 1 anno dall'insorgenza dei sintomi, rispetto agli occhi dei pazienti di un gruppo di controllo di storia naturale (*Natural History*, NH). È stato osservato un CRB nel 42,3% degli occhi dei pazienti dello studio LEROS e nel 20,7% degli occhi dei pazienti del gruppo NH. Dal punto di vista clinico, ciò rappresenta un rilevante miglioramento relativo pari al 104%, rispetto al CRB spontaneo che potrebbe verificarsi negli occhi del gruppo di controllo NH. La differenza stimata tra il gruppo di trattamento e quello di controllo si è rivelata statisticamente significativa (valore p: 0,0020) a favore di Raxone, con un odds ratio (OR) pari a 2,286 (intervallo di confidenza al 95%: 1,352-3,884).

Uno degli obiettivi clinici secondari dello studio LEROS era la percentuale di occhi nella quale era stato raggiunto un CRB in pazienti trattati con Raxone > 1 anno dall'insorgenza dei sintomi, con un CRR dell'AV rispetto al basale, oppure una CRS con mantenimento dell'AV basale a valori migliori rispetto a 1,0 logMAR al mese 12, rispetto a un gruppo di controllo NH esterno. È stato osservato un CRB nel 50,3% degli occhi dei pazienti dello studio LEROS e nel 38,6% degli occhi dei pazienti del gruppo NH. La differenza fra i due gruppi si è rivelata statisticamente significativa a favore di Raxone, con un valore p pari a 0,0087 e un OR [IC al 95%] pari a 1,925 [1,179-3,173].

In totale, 198 pazienti sono stati trattati con Raxone e sono stati inclusi nella popolazione di sicurezza. La durata media del trattamento nella popolazione di sicurezza è stata pari a 589,17 giorni (intervallo: 1-806 giorni), corrispondente a un'esposizione totale di 319,39 anni/persona. In totale, 154 pazienti (77,8%) hanno ricevuto il trattamento per > 12 mesi. Il numero totale di pazienti trattati per un periodo di tempo > 18 mesi è stato di 149 (75,3%), e quello di pazienti trattati per un periodo di tempo > 24 mesi è stato di 106 (53,5%). In totale, 154 pazienti (77,8%) hanno riferito eventi avversi emersi durante il trattamento. Gli eventi avversi (*Adverse Events*, AE) segnalati sono stati prevalentemente di gravità da lieve a moderata. I pazienti trattati con Raxone che hanno riferito AE gravi sono stati 13

(6,6%). Quarantanove pazienti (24,7%) hanno segnalato AE considerati dallo sperimentatore come correlati al trattamento. Ventisette pazienti (13,6%) hanno manifestato eventi avversi gravi, e dieci (5,1%) hanno manifestato AE che hanno determinato l'interruzione definitiva del trattamento sperimentale. Non sono emerse nuove problematiche di sicurezza fra i pazienti affetti da LHON arruolati nello studio LEROS.

Popolazione pediatrica

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

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

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Dopo somministrazione orale di Raxone, idebenone viene assorbito rapidamente. Con la somministrazione ripetuta, le concentrazioni plasmatiche massime di idebenone si raggiungono in media entro 1 ora (intervallo mediano 0,67 h: 0,33-2,00 h).

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio, le concentrazioni plasmatiche di idebenone sono state in genere misurabili solo fino a 6 ore dopo la somministrazione orale di 750 mg di Raxone, sia come dose orale singola che dopo dosi ripetute (14 giorni), tre volte al giorno (TID). La principale via di

eliminazione è costituita dal metabolismo, con la maggior parte della dose escreta per via renale, sotto forma di metaboliti. Dopo una dose orale singola o ripetuta di 750 mg di Raxone, nelle urine, QS4+QS4-C sono stati i metaboliti prevalenti derivati da idebenone, rappresentando in media tra il 49,3% e il 68,3% della dose totale somministrata. QS6+QS6 hanno rappresentato tra il 6,45% e il 9,46%, mentre QS10+QS10-C e IDE+IDE-C costituivano circa l'1% o meno.

Linearità/Non linearità

In studi farmacocinetici di fase I, per dosi da 150 mg a 1050 mg, si è osservato un aumento proporzionale delle concentrazioni plasmatiche di idebenone. Né idebenone, né i suoi metaboliti hanno evidenziato una farmacocinetica tempo-dipendente.

Compromissione epatica o renale

Non sono disponibili dati in queste popolazioni.

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

Macrogol (3350)
Polivinile alcool
Talco
Titanio diossido
Giallo tramonto FCF (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Germania
Tel: +49 (0) 7621 1690 200

E-mail: office@santhera.com

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

EU/1/15/1020/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 settembre 2015
Data del rinnovo più recente: 6 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<p>Studio di sicurezza non-interventistico successivo all'immissione in commercio (PASS): al fine di studiare ulteriormente la sicurezza di Raxone nel trattamento dei pazienti affetti da LHON, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve generare dati basati su un protocollo concordato, derivati da un registro sull'esposizione al farmaco nella pratica clinica dei pazienti cui è stato prescritto Raxone per il trattamento della LHON. Il registro deve essere altresì utilizzato per generare dati sull'efficacia a lungo termine.</p>	<p>I rapporti devono essere forniti al momento delle rivalutazioni annuali.</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONI DI CARTONE/ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raxone 150 mg compresse rivestite con film
idebenone

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idebenone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

EU/1/15/1020/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Raxone 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso sul confezionamento secondario.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO –DATI LEGGIBILI

<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero} se pertinente a livello nazionale >

<Non pertinente per il confezionamento primario.>

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Raxone 150 mg compresse rivestite con film idebenone

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Raxone e a cosa serve

Raxone contiene una sostanza chiamata idebenone.

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

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

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Raxone

Non prenda Raxone

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

Avvertenze e precauzioni

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

- ha qualunque tipo di malattia al sangue, fegato o ai reni.

Alterazione del colore delle urine

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

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

Test

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Raxone

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

- antistaminici per il trattamento delle allergie (astemizolo, terfenadina)
- per il trattamento del bruciore di stomaco (cisapride)
- per il trattamento dei tic muscolari e del linguaggio associati alla sindrome di Tourette (pimozide)
- per il trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco (chinidina)
- per il trattamento dell'emicrania (diidroergotamina, ergotamina)
- per anestetizzare, chiamati "anestetici" (alfentanil)
- per curare infiammazioni in caso di artrite reumatoide e psoriasi (ciclosporina)
- per prevenire il rigetto di un organo trapiantato (sirolimus, tacrolimus)
- per il trattamento del dolore, chiamati "oppioidi" (fentanil)

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Raxone contiene lattosio e giallo tramonto (E110).

- Raxone contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
- Raxone contiene un colorante chiamato "giallo tramonto" (chiamato anche E110), che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Raxone

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

Dose da assumere

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

Assunzione del medicinale

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

Se prende più Raxone di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Raxone

Se dimentica una dose, salti la dose dimenticata. Prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Raxone

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Molto comune (si può manifestare in più di 1 persona su 10):

- nasofaringite (raffreddore)
- tosse

Comune (si può manifestare fino a 1 persona su 10):

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

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

- bronchite
- alterazioni dei risultati degli esami del sangue: basso livello di globuli bianchi nel sangue, basso livello di globuli rossi nel sangue o basso livello di piastrine
- colesterolo o grassi nel sangue aumentati, evidenziati negli esami
- crisi, sensazione di confusione, vedere o sentire cose non sono reali (allucinazioni), sensazione di eccitazione, movimenti incontrollabili, tendenza a vagare senza meta (vagabondaggio), sensazione di capogiro, mal di testa, sensazione di irrequietezza, di intontimento e incapacità di agire o pensare normalmente
- nausea, vomito, perdita dell'appetito, indigestione
- livelli di alcuni enzimi epatici nel sangue aumentati, che indicano problemi al fegato, evidenziati negli esami, livelli di "bilirubina" aumentati (questo può causare un ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi), epatite
- eruzione cutanea, sensazione di prurito
- dolore a un arto
- livelli di azoto nel sangue aumentati, evidenziati dagli esami, alterazione del colore delle urine
- generale sensazione di stare poco bene

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di**

segnalazione riportato nell'[Allegato V](#) Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Raxone

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

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Raxone

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

Descrizione dell'aspetto di Raxone e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
79539 Lörrach
Germania
Tel: +49 (0) 7621 1690 200

Email: office@santhera.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

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

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