

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 FCF (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 către 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).

Datele privind continuarea tratamentului cu idebenonă timp de până la 24 de luni sunt disponibile în cadrul studiului clinic deschis controlat cu privire la evoluția naturală a bolii (vezi pct. 5.1).

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 administrării Raxone la pacienții cu LHON cu vârsta mai mică de 12 de ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până 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 afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la 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

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.

In vivo, idebenona este un inhibitor slab al CYP3A4. Datele obținute dintr-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, care a inclus 32 de voluntari sănătoși, indică faptul că, în prima zi de administrare orală a 300 mg idebenonă de trei ori pe zi, metabolizarea midazolamului, un substrat al CYP3A4, nu s-a modificat atunci când ambele medicamente au fost administrate împreună. După administrarea repetată, valorile C_{max} și ASC pentru midazolam au crescut cu 28 % și, respectiv, cu 34 %, atunci când midazolamul a fost administrat în combinație cu 300 mg idebenonă de trei ori pe zi. Prin urmare, substraturile CYP3A4 despre care se cunoaște că au un indice terapeutic îngust, cum ar fi alfentanil, astemizol, terfenadină, cisapridă, ciclosporină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus sau alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină), trebuie să fie administrate cu prudență la pacienții care primesc idebenonă.

Idebenona poate să inhibe glicoproteina P (P-gp), determinând o posibilă creștere a expunerii, de exemplu, la dabigatran etexilat, digoxină sau aliskiren. Aceste medicamente trebuie administrate cu prudență la pacienții cărora li se administrează idebenonă. *In vitro*, idebenona nu constituie un substrat pentru P-gp.

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 care este posibil să rămână gravide numai dacă se consideră că beneficiul efectului terapeutic depășește orice risc potențial.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția idebenonei în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Un risc pentru sugari nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Raxone, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

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 și 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 ulterior 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	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Crize convulsive, delir, halucinații, agitație, dischinezie, hiperchinezie, poriomanie, amețeli, cefalee, stare de neliniște, stupoare	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 serice crescute ale alaninaminotransferazei, ale aspartat aminotransferazei, ale fosfatazei alcaline din sânge, ale valorii lactat dihidrogenazei serice, ale valorii gama-glutamyltransferazei serice, 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	Dorsalgie	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 studiile RHODOS și LEROS nu a rezultat niciun caz de raportare privind supradozajul. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate doze de până la 2 250 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: Psihoanaleptice, Alte psihostimulante și nootropice;
codul ATC: N06BX13

Mecanism de acțiune

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.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța clinică și eficacitatea idebenonei la pacienții cu LHON au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (RHODOS). Eficacitatea și siguranța pe termen lung au fost studiate într-un studiu deschis efectuat ulterior autorizării (LEROS).

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 3 doze a câte 300 mg zilnic, 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, „modificarea valorii maxime a AV”, 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.

*logMAR - Logaritmul al unghiului minim de rezoluție (Minimum Angle of Resolution)

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 cu o singură vizită, ce a urmat studiului RHODOS, 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.

În cadrul studiului LEROS, 199 de pacienți cu LHON au fost înrolați în total în acest studiu deschis. Peste jumătate (112 [56,6%]) aveau mutația G11778A, în timp ce 34 (17,2%) aveau mutația T14484C și 35 (17,7%) aveau mutația G3460A. Vârsta medie la momentul inițial (MI) a fost de 34,2 ani. Pacienții au primit Raxone 900 mg/zi pentru o perioadă de 24 de luni. Raxone a fost administrat sub formă de 3 doze de 300 mg pe zi, fiecare împreună cu alimente.

Criteriul final de evaluare primar în LEROS a fost procentul de ochi care au obținut un beneficiu relevant din punct de vedere clinic (BRC) (adică la care a existat fie o recuperare relevantă clinic [RRC] a AV de la momentul inițial, fie o stabilizare relevantă clinic [SRC]) în Luna 12 la acei pacienți care au început tratamentul cu Raxone ≤ 1 an de la debutul simptomelor, comparativ cu ochii pacienților dintr-un grup de control extern de evoluție naturală a bolii (IN). BRC a fost observat la 42,3% din ochii pacienților din cadrul LEROS, spre deosebire de 20,7% din ochii pacienților din IN. Din punct de vedere clinic, aceasta reprezintă o îmbunătățire relativă relevantă de 104% comparativ cu BRC spontan care poate apărea la ochii de control din IN. Diferența estimată între tratament și control a fost semnificativă din punct de vedere statistic (valoarea p de 0,0020) în favoarea Raxone, care prezintă un raport de probabilitate (RP) de 2,286 (limite de încredere 95% 1,352; 3,884).

Unul dintre criteriile finale de evaluare secundare din cadrul LEROS a fost proporția de ochi cu BRC la pacienții tratați cu Raxone >1 an de la debutul simptomelor, cu RRC a AV de la momentul inițial sau SRC în care AV inițială mai bună decât 1,0 logMAR s-a menținut în Luna 12 comparativ cu valorile obținute la un grup de control extern din IN. BRC a fost observat la 50,3% din ochii pacienților din cadrul LEROS și la 38,6% din ochii pacienților din IN. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea Raxone, care prezintă o valoare p de 0,0087 și un RP [ÎI 95%] de 1,925 [1,179, 3;173].

În total, 198 de pacienți au primit tratament cu Raxone și au fost incluși în populația de siguranță. Durata medie a tratamentului la populația de siguranță a fost de 589,17 zile (interval: 1 - 806 zile), ceea ce a echivalat cu o expunere totală de 319,39 ani-persoane. În total, 154 (77,8%) pacienți au urmat tratament timp de >12 luni. În total, 149 (75,3%) pacienți au fost supuși tratamentului la intervalul de timp >18 luni; la intervalul de timp >24 de luni, numărul acestora era de 106 (53,5%). În total, 154 (77,8%) pacienți au raportat evenimente adverse emergente în urma tratamentului. Evenimentele adverse (EA) raportate au fost în principal de severitate ușoară sau moderată; 13 (6,6%) pacienți care au primit tratament cu Raxone au raportat EA severe. Patruzeci și nouă de pacienți (24,7%) au raportat EA care au fost considerate de către investigator ca fiind legate de tratament. Douăzeci și șapte (13,6%) pacienți au manifestat evenimente adverse grave și zece (5,1%) au avut EA care au dus la încetarea definitivă a tratamentului de studiu. Nu au apărut noi preocupări legate de siguranță la pacienții cu LHON înrolați în studiul LEROS.

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).

Distribuție

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 metabolizilor de fază I QS10, QS6 și QS4, precum și a metabolizilor corespunzători de fază II (glucuronide și sulfați (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Principalii metaboliti 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.

Liniaritate/Non-liniaritate

În studiile farmacocinetice de fază I, au fost observate creșteri proporționale ale concentrațiilor plasmatice ale idebenonei pentru dozele situate între 150 mg și 1 050 mg. Nici idebenona, nici metaboliții ei nu au arătat o farmacocinetică dependentă de timp.

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 anhidru

Învelișul

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

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

Data primei autorizări: 8 septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 august 2020

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 (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS 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.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

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>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>

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 FCF (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

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Raxone 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic pe ambalajul secundar.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC {număr}
SN {număr}
NN {număr} dacă este aplicabil la nivel național>
<Nu este cazul pentru ambalajul primar.>

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 nemenționate 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 inactice.
- 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 inactice 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:

- antihistaminice pentru tratamentul alergiilor (astemizol, terfenadină)
- pentru tratamentul arsurilor gastrice (cisapridă)
- pentru tratamentul ticurilor musculare și din timpul vorbirii, asociate cu sindromul Tourette (pimozidă)
- pentru tratamentul tulburărilor de ritm al inimii (chinidină)
- pentru tratamentul migrenelor (dihidroergotamină, ergotamină)
- pentru a vă anestezia, numite „anestezice” (alfentanil)
- pentru tratamentul inflamației în poliartrita reumatoidă și în psoriazis (ciclosporină)
- pentru prevenirea respingerii unui organ transplantat (sirolimus, tacrolimus)
- pentru tratamentul durerilor puternice, numite „opioide” (fentanil)

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 atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați 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

Luați 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, stare de confuzie și incapacitate de a acționa sau de a gândi normal
- greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, indigestie
- 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 trecătoare pe piele, mâncărime
- dureri la nivelul extremităților
- valori mari ale azotului 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 nementionate 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 anhidru.
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

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 despre acest medicament 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.