

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idebenona.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 46 mg de lactose (mono-hidratada) e 0,23 mg de amarelo sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película laranja, redondo e biconvexo, com 10 mm de diâmetro, com “150” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Estão disponíveis dados em relação ao tratamento contínuo com idebenona até 24 meses, como parte de um ensaio clínico aberto, controlado, de História Natural (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso hepático ou renal

Investigaram-se doentes com compromisso hepático ou renal. Contudo, não podem ser feitas recomendações posológicas específicas. É aconselhada precaução no tratamento de doentes com

compromisso hepático ou renal, uma vez que os acontecimentos adversos resultaram na interrupção temporária ou na descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Na ausência de dados clínicos suficientes, aconselha-se precaução em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização

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

Compromisso hepático ou renal

Aconselha-se precaução ao prescrever Raxone a doentes com compromisso hepático ou renal. Foram notificados acontecimentos adversos em doentes com compromisso hepático, que resultaram na interrupção temporária ou na descontinuação do tratamento.

Cromatúria

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

Lactose

Raxone contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar Raxone.

Amarelo sunset

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

In vivo, a idebenona é um inibidor ligeiro da CYP3A4. Dados de um estudo de interação medicamentosa com 32 voluntários saudáveis indicaram que no primeiro dia de administração oral de 300 mg de idebenona três vezes por dia, o metabolismo do midazolam, um substrato da CYP3A, não foi modificado quando os dois medicamentos foram administrados em conjunto. Após a administração repetida, o C_{max} e a AUC do midazolam aumentaram 28% e 34%, respetivamente, quando o midazolam foi administrado em combinação com 300 mg de idebenona três vezes por dia. Por conseguinte, os substratos da CYP3A4 conhecidos por terem um índice terapêutico estreito, nomeadamente alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus ou alcaloides ergóticos (ergotamina, di-hidroergotamina), devem ser administrados com precaução em doentes a receber idebenona.

A idebenona pode inibir a glicoproteína P (gp-P) com possíveis aumentos da exposição de, por exemplo, dabigatrano etexilato, digoxina ou aliscireno. Estes medicamentos devem ser administrados com precaução em doentes a receber idebenona. A idebenona não é um substrato para a gp-P *in vitro*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção da idebenona no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Raxone tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher..

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e infestações	Nasofaringite	Muito frequentes
	Bronquite	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do nível de colesterol no sangue, aumento do nível de triglicéridos no sangue	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Convulsões, delírios, alucinações, agitação, discinesia, hipercinesia, poriomania, tonturas, cefaleias, agitação e torpor	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
	Náuseas, vômitos, anorexia, dispepsia	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aumento dos níveis de aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina, aumento dos níveis sanguíneos de lactato desidrogenase, aumento dos níveis de gama-glutamiltransferase, aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina, hepatite	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema, prurido	Desconhecida
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	Frequentes
	Dor nas extremidades	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	Azotemia, cromatúria	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Mal-estar	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanaléticos, Outros psicoestimulantes e nootrópicos; código ATC: N06BX13

Mecanismo de ação

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

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

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia clínica da idebenona na LHON foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo (RHODOS). A eficácia e segurança a longo prazo foram estudadas num estudo aberto pós-aprovação (LEROS). A segurança a longo prazo foi estudada num estudo de segurança pós-autorização sem intervenção (PAROS).

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

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

Tabela 1: RHODOS: Melhor recuperação da AV e alteração na melhor AV desde os valores iniciais até à semana 24

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

Análise de acordo com o Modelo Misto de Medidas Repetidas

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

*logMAR – Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução

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

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

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

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

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

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

No estudo aberto LEROS, foram incluídos um total de 199 doentes com LHON. Mais de metade (112 [56,6%]) apresentavam a mutação G11778A, enquanto que 34 (17,2%) apresentavam a mutação T14484C e 35 (17,7%) apresentavam a mutação G3460A. A idade média no início do estudo (IE) era de 34,2 anos. Os doentes receberam 900 mg/dia de Raxone durante um período de 24 meses. Raxone foi administrado na forma de 3 doses de 300 mg por dia, cada uma com refeições.

O parâmetro de avaliação final primário no LEROS era a proporção de olhos que atingiram um Benefício Clinicamente Relevante (BCR) (ou seja, no qual houve uma Recuperação Clinicamente Relevante [RCR] da AV em relação ao início do estudo ou uma Estabilização Clinicamente Relevante [ECR]) ao fim de 12 meses, nos doentes que iniciaram tratamento com Raxone \leq 1 ano após o aparecimento dos sintomas, em comparação com os olhos dos doentes de um grupo de controlo externo de História Natural (HN). Observou-se um BCR em 42,3% dos olhos dos doentes no LEROS em contraste com 20,7% dos olhos dos doentes de HN. Clinicamente, isto representa uma melhoria relativa relevante de 104% em comparação com um BCR espontâneo que possa ocorrer nos olhos do controlo de HN. A diferença estimada entre o tratamento e o controlo foi estatisticamente significativa (valor de *p* de 0,0020) a favor de Raxone, com uma Razão de Probabilidade (RP) de 2,286 (intervalo de confiança de 95% de 1,352; 3,884).

Um dos parâmetros de avaliação final secundários no LEROS foi a proporção de olhos com um BCR nos doentes tratados com Raxone $>$ 1 ano após o aparecimento dos sintomas, com uma RCR da AV em relação ao início do estudo ou uma ECR na qual se manteve uma AV no início do estudo melhor do que 1,0 logMAR ao fim de 12 meses, em comparação com um grupo de controlo externo de HN. Observou-se um BCR em 50,3% dos olhos nos doentes no LEROS e em 38,6% dos olhos nos doentes de HN. A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa a favor de Raxone, com um valor de *p* de 0,0087 e uma RP [IC de 95%] de 1,925 [1,179; 3,173].

Um total de 198 doentes receberam tratamento com Raxone e os mesmos foram incluídos na População de Segurança. A duração média do tratamento na População de Segurança foi de 589,17 dias (intervalo: 1 – 806 dias), que foi equivalente a uma exposição total de 319,39 anos-pessoa. Um total de 154 (77,8%) destes doentes foram submetidos a tratamento durante > 12 meses. Um total de 149 (75,3%) doentes foram submetidos a tratamento no período de tempo > 18 meses e 106 (53,5%) no período de tempo > 24 meses. Um total de 154 (77,8%) doentes notificaram Acontecimentos Adversos Emergentes do Tratamento. Os acontecimentos adversos (AA) notificados foram de gravidade predominantemente ligeira ou moderada; 13 (6,6%) doentes que receberam tratamento com Raxone notificaram AA graves. Quarenta e nove (24,7%) doentes notificaram AA que foram considerados relacionados com o tratamento pelo Investigador. Vinte e sete (13,6%) doentes apresentaram acontecimentos adversos graves e dez (5,1%) apresentaram AA que levaram à descontinuação permanente do tratamento em estudo. Não surgiram novas preocupações de segurança nos doentes com LHON incluídos no estudo LEROS.

O estudo PAROS foi um estudo de segurança pós-autorização sem intervenção concebido para recolher dados de segurança e eficácia longitudinais em contexto de rotina clínica em doentes aos quais foi prescrito Raxone para o tratamento da LHON. Este estudo foi conduzido em 26 centros em 6 países europeus (Áustria, França, Alemanha, Grécia, Itália e Países Baixos).

No estudo de segurança a longo prazo PAROS, um total de 224 doentes com LHON com uma idade mediana de 32,2 anos no início do estudo, receberam tratamento com Raxone e foram incluídos na população de segurança. Mais de metade dos doentes (52,2%) tinham a mutação G11778A; 17,9% tinham a mutação T14484C, 14,3% tinham a mutação G3460A e 12,1% tinham outras mutações. O tempo em tratamento para estes doentes está apresentado na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Tempo em tratamento (população de segurança)

Tempo em tratamento	Sem exposição anterior à idebenona no início do estudo	Com exposição anterior à idebenona no início do estudo	Todos
N	39	185	224
Dia 1	39 (100,0%)	185 (100,0%)	224 (100,0%)
≥ 6 meses	35 (89,7%)	173 (93,5%)	208 (92,9%)
≥ 12 meses	30 (76,9%)	156 (84,3%)	186 (83,0%)
≥ 18 meses	20 (51,3%)	118 (63,8%)	138 (61,6%)
≥ 24 meses	14 (35,9%)	93 (50,3%)	107 (47,8%)
≥ 30 meses	8 (20,5%)	68 (36,8%)	76 (33,9%)
≥ 36 meses	8 (20,5%)	54 (29,2%)	62 (27,7%)

A duração média de exposição é de 765,4 dias (DP de 432,6 dias)

Avaliou-se o perfil de segurança a longo prazo de Raxone no tratamento de doentes com LHON quando utilizado em condições de cuidados clínicos de rotina.

Um total de 130 doentes (58,0% da população de segurança) notificaram 382 Acontecimentos Adversos Emergentes do Tratamento (AAET). Onze (4,9%) doentes notificaram acontecimentos adversos (AA) graves. Cinquenta (22,3%) doentes notificaram 82 AAET que foram considerados como estando relacionados com o fármaco, de acordo com o Investigador. Trinta e quatro (15,2%) doentes tiveram 39 AAET que levaram à descontinuação do tratamento com Raxone. Vinte e cinco (11,2%) doentes tiveram 31 AAET graves.

Houve uma morte no estudo, num doente do sexo masculino, com 81 anos de idade, que morreu de carcinoma da próstata terminal, o qual foi avaliado pelo Investigador como não estando relacionado com Raxone.

Não foram identificadas novas questões de segurança com o tratamento a longo prazo com Raxone em doentes com LHON, quando utilizado nas condições de cuidados clínicos de rotina no estudo PAROS. O perfil de segurança de Raxone observado em PAROS foi semelhante ao de um estudo aberto anterior (estudo LEROS).

População pediátrica

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

No RHODOS e no EAP na LHON, um total de 3 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos e 27 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos receberam idebenona a 900 mg/dia até 33 meses. No estudo PAROS, apenas foram incluídos nove doentes com menos de 14 anos de idade que receberam Raxone 900 mg/dia.

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Após a administração oral de Raxone, a idebenona é rapidamente absorvida. Em doses repetidas, as concentrações plasmáticas máximas de idebenona são atingidas, em média, no prazo de 1 hora (intervalo mediano de 0,67 h: 0,33-2,00 h).

Distribuição

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

Biotransformação

O metabolismo ocorre através do encurtamento oxidativo da cadeia lateral e da redução do anel da quinona e da conjugação com glucuronidos e sulfatos. A idebenona apresenta um elevado metabolismo de primeira passagem, o que resulta em conjugados de idebenona (glucuronidos e sulfatos (IDE-C)) e nos metabolitos QS10, QS6, e QS4 de Fase I, bem como nos correspondentes metabolitos de Fase II (glucuronidos e sulfatos (QS10 + QS10-C, QS6 + QS6-C, QS4 + QS4-C)). Os principais metabolitos no plasma são IDE-C e QS4+QS4-C.

Eliminação

Devido ao elevado efeito de primeira passagem, em geral, as concentrações plasmáticas de idebenona apenas foram mensuráveis até 6 horas após a administração oral de 750 mg de Raxone, administrados como uma dose única por via oral ou após doses repetidas, três vezes por dia (14 dias). A principal via de eliminação é o metabolismo, sendo a maioria da dose excretada através dos rins sob a forma de metabolitos. Após uma dose oral única ou repetida de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C foram os metabolitos derivados da idebenona mais proeminentes na urina, representando, em média, entre

49,3% e 68,3% da dose total administrada. QS6+QS6 representaram 6,45% a 9,46%, enquanto QS10+QS10-C e IDE+IDE-C representaram cerca de 1% ou menos.

Linearidade/não linearidade

Em estudos farmacocinéticos de fase I, observaram-se aumentos proporcionais das concentrações plasmáticas da idebenona com doses de 150 mg a 1050 mg. Nem a idebenona nem os seus metabolitos apresentaram farmacocinética dependente do tempo.

Compromisso hepático ou renal

Não existem dados disponíveis nestas populações.

População pediátrica

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Revestimento

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio
Amarelo sunset FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

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

EU/1/15/1020/001

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

Data da primeira autorização: 8 de setembro de 2015
Data da última renovação: 25 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberg Strasse 12
90537 Feucht
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

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

Descrição	Data limite
<p>O titular da AIM apresentará atualizações anuais sobre qualquer informação nova em relação à eficácia e segurança em doentes com neuropatia ótica hereditária de Leber.</p>	<p>Anualmente, em simultâneo com a apresentação do relatório periódico de segurança (quando aplicável).</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGENS EXTERIORES/RÓTULO DO FRASCO DE HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película
idebenona

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idebenona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração por via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

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

EU/1/15/1020/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Raxone 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído no acondicionamento secundário.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

<PC {número}
SN {número}
NN {número} se aplicável a nível nacional>
<Não aplicável para o acondicionamento primário.>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Raxone 150 mg comprimidos revestidos por película idebenona

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Raxone e para que é utilizado

Raxone contém uma substância chamada idebenona.

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Raxone

Não tome Raxone:

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

Advertências e precauções

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

- tem problemas no sangue, fígado ou rins.

Alteração na cor da urina

Raxone pode fazer com que a sua urina se torne castanho-avermelhada. Esta alteração de cor é inofensiva e não significa que o seu tratamento tenha de ser alterado. Contudo, a alteração da cor pode indicar que sofre de problemas nos rins ou bexiga.

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

Testes

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Raxone

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

- medicamentos anti-histamínicos para o tratamento de alergias (astemizol, terfenadina)
- medicamentos para o tratamento da azia (cisaprida)
- medicamentos para o tratamento de tiques musculares e da fala associados à síndrome de Tourette (pimozida)
- medicamentos para o tratamento de perturbações da frequência cardíaca (quinidina)
- medicamentos para o tratamento da enxaqueca (di-hidroergotamina, ergotamina)
- medicamentos para colocá-lo a dormir designados «anestésicos» (alfentanil)
- medicamentos para o tratamento da inflamação na artrite reumatoide e psoriase (ciclosporina)
- medicamentos para a prevenção da rejeição de um órgão transplantado (sirulimus, tacrolimus)
- medicamentos para o tratamento da dor forte designados «opiáceos» (fentanil)

Gravidez e amamentação

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Raxone contém lactose e amarelo sunset (E110)

- Raxone contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Raxone contém um corante chamado «amarelo sunset» (também conhecido por E110). Este corante pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Raxone

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

Que dose deve tomar

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

Tomar este medicamento

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

Se tomar mais Raxone do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Raxone

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

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

Se parar de tomar Raxone

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

- nasofaringite (constipação)
- tosse

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

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

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

- bronquite
- alterações nos resultados das análises de sangue: nível baixo de glóbulos brancos, nível baixo de glóbulos vermelhos ou nível baixo de plaquetas
- aumento dos níveis de colesterol ou de gordura no sangue (observado nas análises)
- convulsões, sensação de confusão, ver ou ouvir coisas que não são reais (alucinações), sentir-se excitado, movimentos que não consegue controlar, tendência para deambular, sentir-se com tonturas, dores de cabeça, sentir-se irrequieto, aturdido e incapaz de agir ou pensar normalmente
- náuseas, vômitos, perda de apetite, indigestão
- níveis altos de algumas enzimas hepáticas no organismo, o que significa que tem problemas de fígado – observado nas análises, níveis elevados de «bilirrubina» –, o que pode fazer com que a sua pele e a parte branca dos olhos adquiram um tom amarelado, hepatite
- erupção cutânea, comichão
- dor nas extremidades
- níveis altos de azoto no sangue - observados em análises com alteração da cor da urina
- sensação geral de mal-estar

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Raxone

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Raxone

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

Qual o aspetto de Raxone e conteúdo da embalagem

- Raxone comprimidos revestidos por película são comprimidos de cor laranja, redondos e com 10 mm de diâmetro, com “150” gravado num dos lados.
- Raxone é fornecido em frascos brancos de plástico. Um blister contém 180 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

Fabricante

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberg Strasse 12
90537 Feucht
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Тел.: +359 87 663 1858

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Tel.: +36 70 612 7768

Malta
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Dužice 1, Zagreb
10 000, Croatia
pv.global@exceedorphan.com
Tel: +48 799 090 131

Portugal
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija
CHIESI SLOVENIJA d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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