

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Raxone 150 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idébénone.

Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé contient 46 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,23 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé orange, rond, biconvexe de 10 mm de diamètre, gravé «150» sur une face et avec le logo de Santhera sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Raxone est indiqué dans le traitement des troubles de la vision chez les patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la NOHL.

#### Posologie

La dose recommandée est de 900 mg/jour d'idébénone (300 mg, 3 fois par jour).

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant le traitement continu par l'idébénone au-delà de 6 mois.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique spécifique n'est nécessaire pour le traitement de la NOHL chez les patients âgés.

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'ont pas été étudiés. La prudence est recommandée pour le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Raxone chez les patients atteints de NOHL âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de Raxone doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni cassés ni mâchés. Raxone doit être administré avec de la nourriture parce que les aliments augmentent la biodisponibilité de l'idébénone.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Surveillance

Les patients doivent être surveillés régulièrement conformément aux pratiques locales en vigueur.

### Insuffisance hépatique ou rénale

Aucune donnée n'est disponible dans ces populations. Par conséquent, Raxone doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

### Chromaturie

Les métabolites de l'idébénone sont colorés et peuvent entraîner une chromaturie, c'est-à-dire une coloration rougeâtre marron des urines. Cet effet est sans danger, n'est pas associé à une hématurie, et ne nécessite pas d'adaptation posologique ni l'arrêt du traitement. Toutefois, il est nécessaire de s'assurer que la chromaturie ne masque pas de modification de la couleur des urines qui aurait une autre origine (par exemple, des troubles rénaux ou des anomalies sanguines).

### Lactose

Raxone contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### Jaune orangé S

Raxone contient du jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les données d'études *in vitro* ont montré que l'idébénone et son métabolite QS10 n'exercent pas d'inhibition systémique des isoformes du cytochrome P450: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. De plus, aucune induction des CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 n'a été observée.

*In vivo*, l'idébénone est un faible inhibiteur du CYP3A4. Les données, issues d'une étude sur les interactions médicamenteuses chez 32 volontaires sains, indiquent que le premier jour d'administration de 300 mg d'idébénone 3 fois par jour, par voie orale, le métabolisme du midazolam, un substrat du CYP3A4, reste inchangé même en cas d'administration concomitante des deux médicaments. Après administration répétée, les paramètres  $C_{max}$  et l'ASC du midazolam ont augmenté de 28 % et 34 %, respectivement, lorsque le midazolam était administré en association avec 300 mg d'idébénone 3 fois par jour. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'idébénone et de substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels l'alfentanil, l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, ciclosporine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine).

L'idébénone peut inhiber la glycoprotéine-P (gp-P) avec une éventuelle augmentation de l'exposition, par exemple, à l'etexilate de dabigatran, à la digoxine ou à l'aliskiren. L'idébénone n'est pas un substrat de la gp-P *in vitro*.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

La sécurité de l'idébénone chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. L'idébénone ne doit être administrée à des femmes enceintes ou à des femmes en âge de procréer susceptibles de devenir enceintes que s'il est estimé que les bénéfices de l'effet thérapeutique sont supérieurs aux risques potentiels.

##### Allaitement

Des études réalisées chez le rat ont montré que l'idébénone est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à l'effet de l'exposition à l'idébénone sur la fertilité humaine.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Raxone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'idébénone sont: diarrhées légères à modérées (ne nécessitant habituellement pas l'interruption du traitement), rhinopharyngite, toux et douleurs dorsales.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables émergeant des essais cliniques chez les patients atteints de NOHL ou signalés après la mise sur le marché dans d'autres indications sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Terme privilégié	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquents
	Bronchite	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de triglycérides	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	convulsions, délire, hallucinations, agitation, dyskinésie, hyperkinésie, poriomanie, vertiges, maux de tête, impatience, stupeur	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquents
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquents
	Nausées, vomissements, anorexie, dyspepsie	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation du taux sanguin de bilirubine, hépatite	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée, prurit	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Fréquents
	Douleurs aux extrémités	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Azotémie, chromaturie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	Fréquence indéterminée

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans l'étude RHODOS. Des doses allant jusqu'à 2250 mg/jour ont été administrées dans des études cliniques montrant un profil de sécurité cohérent avec celui indiqué dans la rubrique 4.8.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'idébénone. Si nécessaire, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Psychoanaleptiques, Autres psychostimulants et nootropiques;  
Code ATC: N06BX13

L'idébénone, une benzoquinone à chaîne courte, est un antioxydant supposé être capable de transférer des électrons directement sur le complexe III de la chaîne de transport des électrons mitochondriale, évitant ainsi le complexe I et restaurant la production d'énergie cellulaire (ATP) dans des conditions expérimentales de déficience du complexe I. De même, chez les patients atteints de NOHL, l'idébénone peut transférer des électrons directement sur le complexe III de la chaîne de transport des électrons, court-circuitant ainsi le complexe I qui est affecté par les trois principales mutations de l'ADN mitochondrial causant la NOHL, et restaurant la production d'énergie cellulaire ATP.

Selon ce mode d'action biochimique, l'idébénone peut réactiver les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) qui sont viables mais inactives chez les patients atteints de NOHL. En fonction du temps écoulé depuis le début des symptômes et de la proportion de CGR déjà affectées, l'idébénone peut favoriser la récupération de la vision chez les patients qui présentent une perte de vision.

La sécurité et l'efficacité cliniques de l'idébénone dans le traitement de la NOHL ont été évaluées dans une étude en double insu, randomisée, contrôlée contre placebo (RHODOS).

Un total de 85 patients atteints de NOHL, âgés de 14 à 66 ans, présentant l'une des 3 principales mutations de l'ADN mitochondrial (G11778A, G3460A ou T14484C) et dont la durée de la maladie n'était pas supérieure à 5 ans ont été inclus dans l'étude RHODOS. Les patients ont reçu soit 900 mg/jour de Raxone soit un placebo pendant une période de 24 semaines (6 mois). Raxone a été administré en 3 doses quotidiennes de 300 mg au cours des repas.

Le critère principal d'évaluation «meilleure récupération d'acuité visuelle (AV)» a été défini comme le résultat de l'œil qui subissait la meilleure amélioration de l'AV entre l'inclusion et la 24<sup>e</sup> semaine mesurée avec l'échelle ETDRS. Le critère d'évaluation secondaire «variation de la meilleure AV» a été mesuré comme la différence entre la meilleure AV de l'œil droit ou de l'œil gauche à 24 semaines et celle à l'inclusion (Tableau 1).

**Tableau 1: RHODOS: Meilleure récupération d'AV et variation de la meilleure AV entre l'inclusion et la 24<sup>e</sup> semaine**

Critère d'évaluation (ITT)	Raxone (N = 53)	Placebo (N = 29)
Critère principal d'évaluation: Meilleure récupération d'AV (moyenne ± SE; IC à 95 %)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 lettres (-0,184; 0,055) p = 0,291	
Critère d'évaluation secondaire: Variation de la meilleure AV (moyenne ± SE; IC à 95 %)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 lettres (-0,255; 0,014) p = 0,078	

Analyse selon un modèle mixte pour mesures répétées

Un patient dans le groupe sous placebo présentait une récupération spontanée continue de la vision à l'inclusion. L'exclusion de ce patient a conduit à des résultats similaires à ceux obtenus dans la population ITT; comme on pouvait s'y attendre, la différence entre le groupe traité par l'idébénone et le groupe placebo était légèrement plus importante.

Une analyse prédéfinie dans l'étude RHODOS a déterminé la proportion de patients ayant une AV à l'inclusion  $\leq 0,5$  logMAR dans un œil et dont l'AV s'était détériorée pour atteindre une valeur  $\geq 1,0$  logMAR. Dans ce petit sous-groupe de patients (n = 8), aucun des 6 patients dans le groupe traité par l'idébénone n'a présenté de détérioration d'AV  $\geq 1,0$  logMAR alors que les 2 patients du groupe placebo présentaient cette détérioration d'AV.

Dans une étude observationnelle de suivi (visite unique) de RHODOS, les évaluations de l'AV de 58 patients obtenues sur une moyenne de 131 semaines après l'interruption du traitement indiquent que l'effet de Raxone peut être maintenu.

Une analyse de réponse post-hoc a été réalisée dans l'étude RHODOS pour évaluer la proportion de patients qui ont présenté une récupération d'AV cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion, dans au moins un œil, défini comme étant: (i) l'amélioration de l'AV telle que le patient passe d'une incapacité à lire une seule lettre à la capacité à lire au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS; ou (ii) l'amélioration de l'AV d'au moins 10 lettres sur l'échelle ETDRS. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 qui comprend des données provenant de 62 patients atteints de NOHL traités par Raxone dans le cadre d'un programme d'accès élargi (PAE) et de 94 patients non traités dans le cadre d'une enquête sur les enregistrements de cas (EEC).

**Tableau 2: Proportion de patients présentant une récupération de l'AV cliniquement pertinent 6 mois après l'inclusion.**

<b>RHODOS (ITT)</b>	<b>RHODOS Raxone (N = 53)</b>	<b>RHODOS Placebo (N = 29)</b>
Patients présentant une réponse (N, %)	16 (30,2 %)	3 (10,3 %)
<b>PAE et EEC</b>	<b>PAE-Raxone (N = 62)</b>	<b>EEC-sans traitement (N = 94)</b>
Patients présentant une réponse (N, %)	19 (30,6 %)	18 (19,1 %)

Dans le PAE, le nombre de patients présentant une réponse a augmenté avec la durée du traitement, passant de 19 patients sur 62 (30,6 %) après 6 mois à 17 patients sur 47 (36,2 %) après 12 mois.

### Population pédiatrique

Dans les essais cliniques sur l'Ataxie de Friedreich, 32 patients âgés de 8 à 11 ans et 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu de l'idébénone à des doses  $\geq 900$  mg/jour pendant jusqu'à 42 mois.

Dans l'étude RHODOS et le programme PAE sur la NOHL, un total de 3 patients âgés entre 9 et 11 ans et de 27 patients âgés entre 12 et 17 ans ont reçu de l'idébénone à une dose de 900 mg/jour pendant une durée qui pouvait aller jusqu'à 33 mois.

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les aliments augmentent la biodisponibilité de l'idébénone d'environ 5-7 fois. Par conséquent, Raxone doit toujours être administré avec de la nourriture. Les comprimés ne doivent être ni cassés ni mâchés.

Après administration orale de Raxone, l'idébénone est rapidement absorbé. Lors d'administrations répétées, les concentrations plasmatiques maximales d'idébénone sont atteintes en moyenne en 1 heure (médiane: 0,67 h, intervalle: 0,33-2,00 h). Dans les études de pharmacocinétique de phase I, des augmentations proportionnelles des concentrations plasmatiques d'idébénone ont été observées pour des doses allant de 150 mg à 1050 mg. Ni l'idébénone ni ses métabolites n'ont montré de pharmacocinétique temps-dépendante.

## Distribution

Les données expérimentales ont montré que l'idébénone traverse la barrière hémato-encéphalique et est distribuée à de fortes concentrations dans le tissu cérébral. Après administration orale, des concentrations d'idébénone pharmacologiquement actives sont détectables dans l'humeur aqueuse de l'œil.

## Biotransformation

Le métabolisme est effectué par une réaction d'oxydation qui raccourcit la chaîne latérale, une réduction du cycle quinonique et une conjugaison en glucuronides et en sulfates. L'idébénone subit un métabolisme de premier passage élevé conduisant à des formes conjuguées d'idébénone (glucuronides et sulfates (IDE-C)), aux métabolites de phase I QS10, QS6 et QS4, ainsi qu'aux métabolites de phase II correspondants (glucuronides et sulfates (QS10+QS10-C, QS6+QS6-C, QS4+QS4-C)). Les principaux métabolites plasmatiques sont IDE-C et QS4+QS4-C.

## Élimination

Du fait de l'effet de premier passage élevé, les concentrations plasmatiques d'idébénone n'ont été généralement mesurables que 6 heures après l'administration orale de 750 mg de Raxone, soit en dose orale unique, soit après administration répétée (14 jours) deux fois par jour. La principale voie d'élimination est le métabolisme, la majorité de la dose étant excrétée par les reins sous forme de métabolites. Après administration orale unique ou répétée de 750 mg de Raxone, QS4+QS4-C étaient les métabolites dérivés de l'idébénone les plus importants retrouvés dans les urines, correspondant en moyenne à 49,3 % - 68,3 % de la dose totale administrée, alors que QS6+QS6-C représentaient 6,45 % à 9,46 % et QS10+QS10-C et IDE+IDE-C 1% ou moins.

## Insuffisance hépatique ou rénale

Aucune donnée n'est disponible dans ces populations.

## Population pédiatrique

Alors que les données des études cliniques dans la population pédiatrique sont limitées à des patients âgés de 14 ans et plus, les données de pharmacocinétique provenant d'études pharmacocinétiques de population, qui comprenaient des patients pédiatriques atteints d'Ataxie de Friedreich âgés de 8 ans et plus, n'ont révélé aucune différence significative au niveau de la pharmacocinétique de l'idébénone.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Povidone K25

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale



Pelliculage  
Macrogol 3350  
Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane  
Jaune orangé S (E110)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs en polyéthylène haute-densité munis d'un bouchon sécurité-enfant «quart de tour» blanc en polypropylène, contenant 180 comprimés pelliculés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1020/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 8 septembre 2015

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

10/2019