

Elemente majore de diagnostic LHON:¹⁻²⁹

- Genul: în general, 80% dintre pacienții afectați sunt de sex masculin
- Vârsta: 15-35 ani
- Deteriorarea nedureroasă a acuității vizuale (AV)
- Scotom central sau centrocecal
- Afectarea inițială a unui ochi, urmată de afectarea celuilalt într-un interval de săptămâni, cel mult luni
- Apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic și fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (CGR)
- Non-responsiv la terapia cu glucocorticoizi
- Antecedente heredocolaterale & prezența unor mutații genetice specifice, la nivelul ADN-ului mitocondrial

Raxone[®]: o nouă perspectivă pentru pacienții cu boala Leber.

Introducere și istoric

Ce este boala Leber?

Neuropatia optică ereditară Leber/LHON ^{1, 21, 22, 23} (Leber hereditary optic neuritis) este o boală mitocondrială severă, cu evoluție progresivă care determină pierderea vederii, în general ireversibilă.¹

LHON este o boală rară (cel mult 5 din 10000 de locuitori UE), transmisă pe linie maternă, care se datorează apariției unor mutații punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial.

Mutația (mutațiile) genetică conduce la disfuncții metabolice semnificative la nivelul CGR, cu pierderea rapidă, progresivă, nedureroasă a vederii centrale, însoțită de discromatopsie.^{2,3}

LHON are un efect dramatic asupra calității vieții pacienților, în condițiile în care la mai puțin de un an de la debutul simptomelor, pacienții sunt incapabili de a mai citi, a distinge forma obiectelor și a recunoaște persoanele. În general, majoritatea pacienților păstrează vederea reziduală periferică.⁴⁻⁶



Vedere normală



LHON

Epidemiologie și substrat fiziopatologic ^{2, 3, 4, 5, 6, 7}

La nivelul Uniunii Europene, prevalența fiind estimată la 2.23 din 100.000 de locuitori,⁴ LHON este una din cele mai frecvente neuropatii genetice ce conduce la pierderea vederii centrale, bilateral. Peste 90 % dintre pacienții LHON sunt purtători ai uneia dintre cele trei mutații majore apărute la nivelul ADN-ului mitocondrial:

G11778A, G3460A, T14484C, eventual a unor mutații minore (5-10% dintre pacienți).

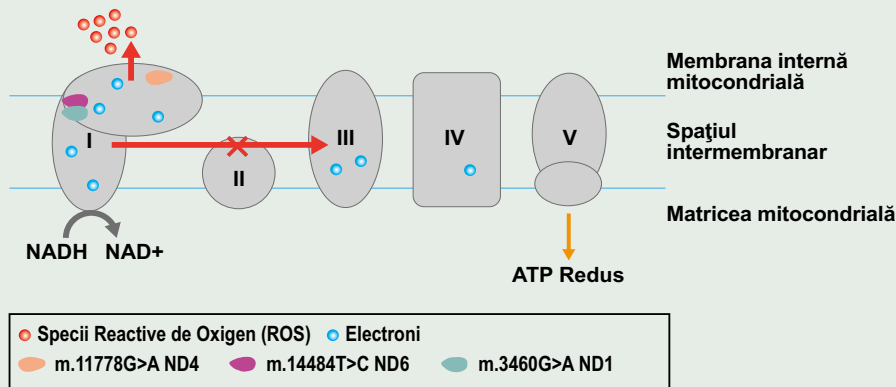
Mutația 11778G>A este cea mai frecvent diagnosticată ^{8, 9, 10}, afectând între 50-70% din totalul pacienților LHON. Totodată, această mutație înregistrează cea mai mică rată de restabilire spontană a acuității vizuale (4-25%). Mutația 3460G>A apare la 5-10% din totalul pacienților LHON, având o rată de ameliorare spontană a vederii de circa 25%. Cele mai bune șanse (37-58%) de restabilire spontană a acuității vizuale (de grade diferite) o au, se pare, pacienții, purtători ai mutației 14484 (15-34% din totalul pacienților LHON).

Mutațiile majore sau cele minore se transmit ^{18,19}, doar pe linie maternă, atât descendenților de sex masculin, cât și celor de sex feminin. Purtătorii de sex feminin ai uneia dintre mutațiile genetice ce pot produce LHON au o șansă de 10% de a dezvolta forma clinică a bolii; în același timp, purtătorii de sex masculin au o șansă de cinci ori mai mare, aceasta fiind influențată semnificativ de factori de mediu (fumatul, consumul excesiv de alcool), deficiențe nutriționale (vitamine din grupul B, acid folic), expunere la diferite medicamente (etambutol, linezolid, streptomycină), boli cronice invalidante sau stres intens psihologic.

Astfel, un bărbat cu vârsta cuprinsă între 15-35 de ani, purtător al mutației 11778G>A, fumător și consumator constant de alcool are o șansă de a dezvolta LHON de până la 93%, conform informațiilor actuale legate de această patologie.¹

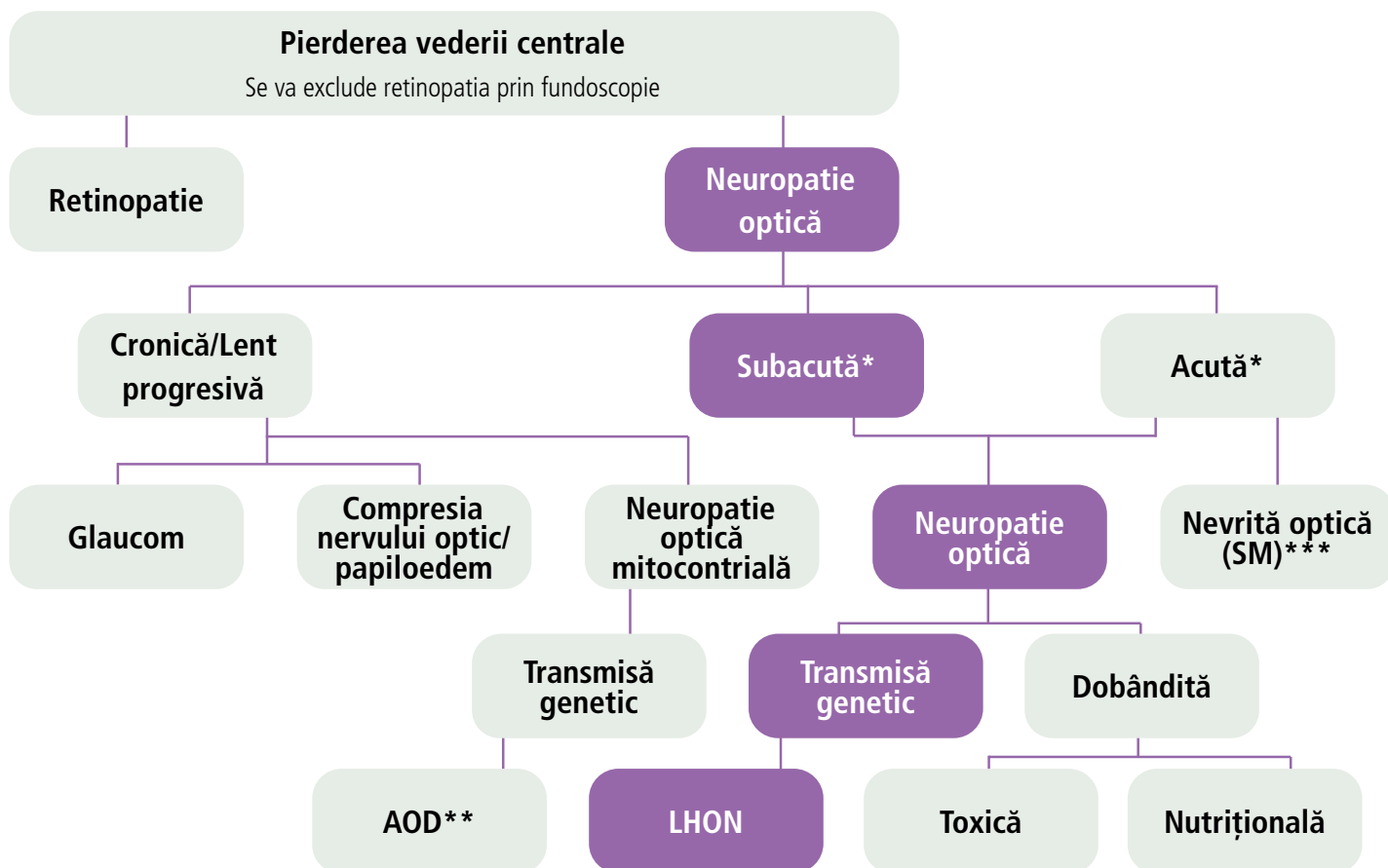
Aceste mutații detectabile ^{15, 16, 17} la nivelul ADN-ului mitocondrial afectează trei din cele șapte subunități ale complexului I (NADH-ubiquinona oxidoreductaza) din lanțul respirator mitocondrial, determinând scăderea sintezei de ATP și creșterea producției speciilor reactive de oxigen (ROS), în special la nivelul corpului celulelor ganglionare retiniene. Atât scăderea importantă a sintezei de ATP, la nivelul complexelor IV-V cât și acumularea excesivă de specii oxidative de oxigen sunt urmate de blocarea transmiterii nervoase prin nervul optic, cu degradarea rapidă, nedureroasă, bilaterală, în general ireversibilă a acuității vizuale.

Afectarea capacității mitocondriilor de a genera ATP este urmată de întreruperea
transmiterii nervoase prin fibrele ganglionare retiniene.^{12, 13, 14, 15}



Diagnosticul precoce a LHON, cheia succesului terapeutic^{29,30}

LHON prezintă simptome comune cu alte neuropatii optice, relativ frecvent întâlnite, de aceea diagnosticul diferențial nu este întotdeauna ușor de realizat. Stabilirea diagnosticului, câteodată dificilă poate avea ca rezultat inițierea întârziată a tratamentului, (cu impact important asupra recuperării și stabilizării acuității vizuale). Diagnosticul diferențial se realizează cu nevrita optică (adesea asociată cu scleroză multiplă), neuromielita optică (NMO), atrofia optică dominantă (DMO) și neuropatia toxică.



* Evoluția LHON este descrisă, în tratatele clasice de oftalmologie, acută sau subacută, în funcție de viteza deteriorării acuității vizuale.

** Atrofie Optică Dominantă.

*** Scleroză Multiplă.

RAXONE®: primul și unicul tratament farmacologic aprobat în LHON^{14, 20, 25, 26, 27}

Rezultate cuantificabile ale tratamentului cu Raxone®^{*, 8, 9:}



Recuperare clinică relevantă a acuității vizuale: **1 din 3** pacienți comparativ cu începutul tratamentului;^{23,25}



Stabilizare clinică relevantă a acuității vizuale: **1 din 2** pacienți cu vedere reziduală bună (minim 1 ochi), comparativ cu începutul tratamentului.

* Conform studiului RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study), unicul studiu clinic randomizat, placebo controlat în LHON, pacienții înrolați au prezentat primele simptome clinice caracteristice cu cel mult 60 de luni anterior începerii tratamentului cu Raxone®.^{2,27}

Recuperarea și stabilizarea clinică relevantă a acuității vizuale sunt indicatori consistenți și obiectivi ai răspunsului la tratamentul farmacologic în LHON

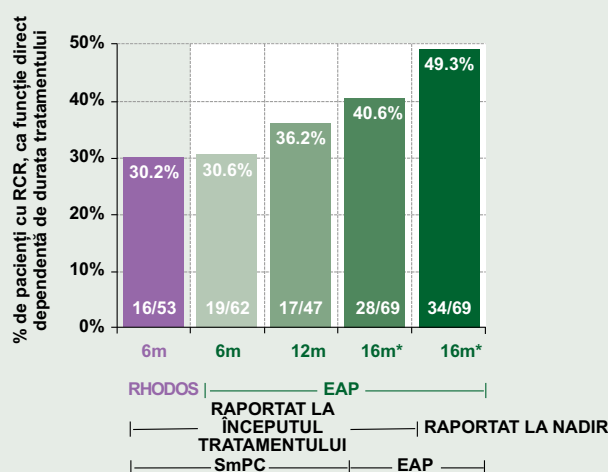
Datele supuse randomizării statistice provin din mai multe studii clinice, incluzând un număr de peste 500 de pacienți, studiul de referință fiind RHODOS. RHODOS este un studiu placebo randomizat care a inclus, printre alții, pacienții cu un debut clinic de până la 5 ani anterior începerii tratamentului. Datorită numărului redus al pacienților incluși în studiul RHODOS, respectiv, a perioadei scurte de desfășurare a acestuia (24 săptămâni), pacienții a căror simptomatologie a fost mai recentă de 12 luni (69/83) au fost incluși în EAP^{**}, practic, o continuare a RHODOS, necesară pentru obținerea de informații suplimentare legate, în special, de stabilirea perioadei optime a tratamentului cu Raxone®, raportate la RCR, respectiv SCR.

**Extended Access Program^{24, 28}

Recuperare Clinică Relevantă (RCR)^{22, 23, 24}

Atât rezultatele RHODOS, cât și EAP susțin concluziile inițiale ale investigatorilor: **1 din 3 pacienți tratați cu Raxone® a beneficiat de o restabilire clinic relevantă a acuității vizuale.**²³

50% dintre pacienții care au primit Raxone® demonstrează RCR, la 16 luni

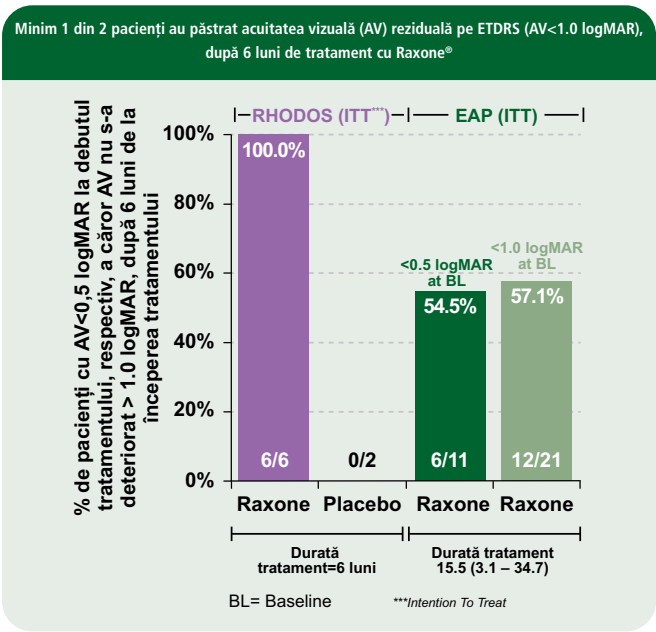


Numărul pacienților la care a fost observată RCR este aproximativ de două ori mai mare în grupul tratat cu Raxone® comparativ cu cel care a primit placebo (35/115 vs. 21/123), $p=0,021$.

În cazul EAP s-a observat ca RCR crește direct proporțional cu durata tratamentului. 88% dintre pacienții cu răspuns inițial favorabil (în primele 6 luni) au continuat să înregistreze RCR la 12 luni de tratament.

Jumătate dintre pacienții care au primit Raxone® timp de 16 luni (EAP) au beneficiat de RCR, raportată la NADIR.

Stabilizare Clinică Relevantă (SCR)^{25,27}



Atât în cazul RHODOS, cât și al EAP, cel puțin 1 din 2 pacienți cu AV<0.5 logMAR (cu vedere relativ bună) au menținut AV<1.0 logMAR după 6 luni de tratament cu Raxone®. Pentru pacienții din cadrul EAP cu AV sub 1.0 logMAR, 57.1% au menținut AV<1 logMAR și au beneficiat de îmbunătățirea calității vieții, evitând pierderea vederii.^{25,27}

Ce perioadă de tratament ar fi ideală pentru pacienți?

Pacienții care au răspuns imediat la tratament și continuă o perioadă mai lungă de timp au un beneficiu clinic important din terapia cu Raxone®.^{17, 21, 22, 23}

Într-un subgroup de 15 pacienți care au beneficiat de RCR la 6 luni, odată cu continuarea tratamentului pentru o perioadă de 21 de luni, rezultatul a fost o recuperare a AV semnificativă, de la 23 de litere în 6 luni la 46 de litere în 21 de luni (aproximativ 9 linii).

În mod ideal, tratamentul ar trebui continuat atât timp cât se înregistrează o îmbunătățire semnificativă a AV!

Perioada de evaluare RCR	Număr pacienți	Număr litere	logMAR	Deviația standard
Vizită la 6 luni	15	23	-0.47	0.31
Vizită la 12 luni	15	31	-0.62	0.48
Observații la aprox. 21 de luni	15	46	-0.93	0.42

RAXONE® - mod unic de acțiune și tolerabilitate avansată

Raxone® - primul și unicul tratament farmacologic al LHON

Pentru prima oară, pacienții cu boală Leber beneficiază de un tratament farmacologic, aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului:

Raxone® (idebenonă).



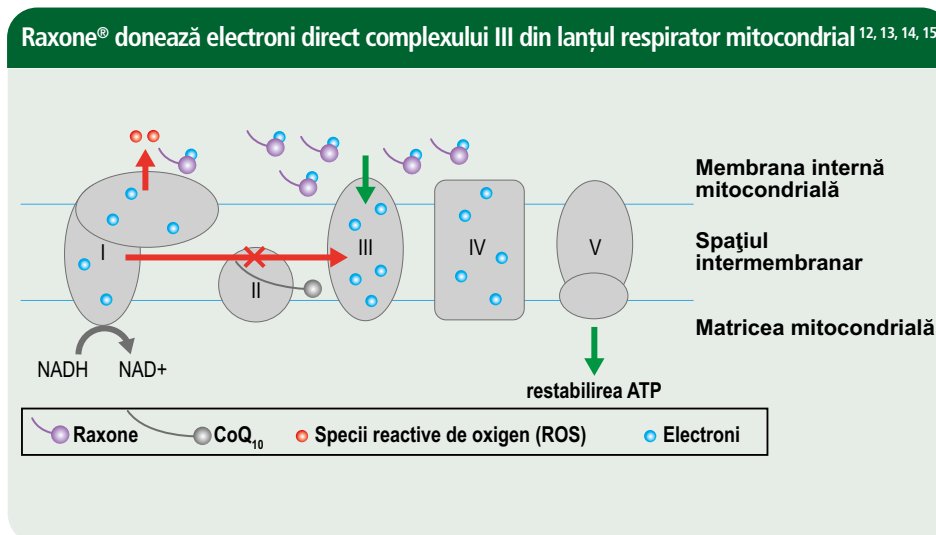
Raxone® este un tratament oral ^{25, 25, 27}, sub formă de comprimate, care conțin 150 mg idebenonă

Doza recomandată este de 2 comprimate de 3 de ori pe zi (900 mg) administrată împreună cu alimente.

Raxone® și modul său unic de acțiune

Raxone® are un mecanism unic, dual de acțiune:

1. Suport energetic, materializat prin oferirea electronilor necesari sintezei de ATP, respectiv



2. Inactivarea speciilor oxidative de oxigen, generate în exces, ambele mecanisme fiind consecutive defectului biochimic al complexului energetic I (NADH: ubiquinona-oxireductaza) al lanțului respirator mitocondrial.

Rezultatul este reînnoirea fluxului de electroni, creșterea producție de ATP și restabilirea funcției mitocondriale la nivelul fibrelor ganglionare retiniene (și reluarea transmiterii informației nervoase, de la nivelul conurilor și a bastonașelor până la ariile corticale 17-19 ale scizurii lobului occipital). Acestea devin funcționale din nou prin recuperarea sau stabilizarea acuității vizuale.

Raxone®: un profil de siguranță avansat, la administrare de lungă durată

Tolerabilitatea și profilul de siguranță sunt similare cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate în urma administrării Raxone® fiind nasofaringite, tuse, diaree ușoară sau moderată și dureri de spate. În cadrul studiului RHODOS a fost demonstrat că Raxone®, la o doză zilnică de 900 mg, este, în general, bine tolerat de către pacienții care au urmat un tratament de 6 luni.

De asemenea, pacienții incluși în EAP, monitorizați pe o perioadă de până la 3 ani, au demonstrat aceeași tolerabilitate avansată la Raxone® la posologia standard de 900 mg zilnic de idebenonă.

Frecvența reacțiilor adverse clasificate pe organe și sisteme*		
Sistem/organ	Reacții adverse	Frecvență
Infecții bacteriene / virale	Nasofaringite Bronșite	Foarte frecvente Necunoscute
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente
Afecțiuni gastrointestinale	Diaree Anorexie, dispepsie, greață, vărsături	Frecvente Necunoscute
Afectare musculoscheletală	Dureri ale spatelui Dureri ale extremităților	Frecvente Necunoscute

* Datele de siguranță mai sus menționate au fost obținute în urma monitorizării pacienților incluși în studiile clinice LHON sau din rapoarte de farmacovigilență legate de alte utilizări de fază IV ale idebenonei.

Foarte frecvente >1/10; Frecvente >1/100 dar <1/10; Frecvență necunoscută: nu pot fi estimate pe baza informațiilor de farmacovigilență disponibile.

Adaptat după referința 25

Referințe

1. Heitz FD et al. *PLoS One*. 2012;**7**:e45182.;
2. Klopstock T et al. *Brain*. 2011;**134**:2677-2686.;
3. Yu-Wai-Man P et al. *Prog Retin Eye Res*. 2011;**30**:81-114;
4. Mascialino B et al. *Eur J Ophthalmol*. 2012;**22**:461-465;
5. Sadun AA et al. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;**7**:251-9;
6. Yu-Wai Man P et al. *Eye (Land)* 2014; **28**:521-537;
7. Meyerson C et al. *Clin Ophthalmol*. 2015;**9**:1165-1176;
8. Newman NJ. *Nat Rev Neurol*. 2012;**8**:545-556;
9. Fraser JA et al. *Surv Ophthalmol* 2010;**55**:299-334;
10. Mackey DA et al. *Am J Hum Genet*. 1996;**59**:481-485;
11. Yu-Wai Man P et al. *J Med Genet*. 2002; **39**: 162-169;
12. Baracca A et al. *Arch Neurol*. 2005;**62**:730-736;
13. Zanna C et al. *Apoptosis*. 2005;**10**:997-1007;
14. Gueven N. *Biol and Med*. 2014;**1**:1-6;
15. Haefeli RH et al. *PLoS One*. 2011;**6**:e17963;
16. Giorgio V et al. *Biochim Biophys Acta*. 2012;**1817**:363-369;
17. Erb M et al. *PLoS One*. 2012;**7**:e36153;
18. Howell N. *Vision Res*. 1997;**37**:3495-3507;
19. Howell N. *Vision Res*. 1998;**38**:1495-1504;
20. Gueven N & Faldu D. *Intractable Rare Dis Res*. 2013;**2**:130-135;
21. Sadun AA. *J Neuro-Ophthalmol*. 2013;**33**:189-197;
22. Klopstock T et al. *Brain*. 2013;**136**(Pt 2):e230;
23. Hasham S et al. Poster presentation ARVO 2016. Seattle, USA;
24. Metz G et al. *Octa Ophthalmol*. 2014;**92**(Suppl. S253):0;
25. Raxone® SmPC, September 2015;
26. Raxone® EPAR, September 2015;
27. Santhera EAP report, data on file, March 2015;
28. Metz G et al. ARVO 2014 poster (Abstract 6206);
29. Carelli V et al. *Acta Ophthalmologica*. 2016; **94**:S256

INFORMAȚII ESENȚIALE DIN REZUMATUL CARACTERISTICILOR DE PRODUS

1. Denumirea comercială a medicamentului: Raxone 150 mg comprimate filmate **2. Compoziția calitativă și cantitativă:** fiecare comprimat filmat conține idebenonă 150 mg. Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză 46 mg (sub formă de monohidrat) și colorant galben amurg (E110) 0,23 mg. **3. Forma farmaceutică:** comprimat filmat. Comprimate filmate, de culoare portocalie, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 10 mm, marcate cu sigla Santhera pe o față și cu „150” pe cealaltă față. **4. DATE CLINICE.** **4.1 Indicații terapeutice.** Raxone este indicat pentru tratamentul tulburărilor de vedere la pacienții adolescenți și adulți cu neuropatie optică ereditară Leber (LHON) (vezi pct. 5.1). **4.2 Doze și mod de administrare.** Tratamentul trebuie început și supravegheat de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LHON. Doze. Doza recomandată este de 900 mg de idebenonă pe zi (300 mg, de 3 ori pe zi). Nu sunt disponibile date din studii clinice controlate privind continuarea tratamentului cu idebenonă pe o perioadă de peste 6 luni. Grupe speciale de pacienți: Vârstnici. Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei pentru tratamentul pacienților vârstnici cu LHON. Insuficiență hepatică sau renală. Nu au fost efectuate investigații la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Se recomandă prudență în cazul administrării tratamentului la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4). Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Raxone la pacienții cu LHON cu vârsta mai mică de 12 de ani nu au fost stabilite. Pe baza datelor disponibile în prezent 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 excipienți. **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Pacienții trebuie monitorizați periodic în conformitate cu recomandările din practica clinică locală. Insuficiență hepatică sau renală. Nu sunt disponibile date la aceste grupe de pacienți. De aceea, se recomandă prudență atunci când se prescrie Raxone la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Cromaturie: metaboliții idebenonei sunt colorați și pot determina apariția cromaturiei, adică o modificare a culorii urinei în brun-roșcat. Acest efect este inofensiv, nu este asociat cu hematuria și nu este necesară ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului. Se recomandă prudență pentru a se asigura că cromaturia nu maschează modificări ale culorii provocate de alte cauze (de exemplu, afecțiuni renale sau hematologice). Lactoză: Raxone conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Raxone. Colorant galben amurg. Raxone conține colorant galben amurg (E110), care poate determina reacții alergice. **4.8 Reacții adverse.** Rezumatul profilului de siguranță. Reacțiile adverse la idebenonă raportate cel mai frecvent sunt diaree ușoară până la moderată (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului), rinofaringită, tuse și dureri dorsale. Lista tabelară a reacțiilor adverse. În tabelul de mai jos, sunt prezentate următoarele reacții adverse observate în timpul studiilor clinice la pacienții cu LHON sau raportate în urma utilizării ulterioare punerii pe piață în alte indicații. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarelor 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 limfatice	Agranulocitoză, anemie, leucocitopenie, trombocitopenie, neutropenie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Valori crescute ale colesterolului în sânge, valori crescute ale trigliceridelor în sânge	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Crize convulsive, delir, halucinații, agitație, dischinezie, hiperchinezie, poriomanie, amețeli, cefalee, stare de neliniște, 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 crescute ale alaninaminotransferazei, ale aspartat aminotransferazei, ale fosfatazei alcaline din sânge, ale lactat dihidrogenazei din sânge, ale gama-glutamyltransferazei, creșterea bilirubinemiei, hepatită	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale	Frecvente
	Dureri la nivelul extremităților	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și atcăilor urinare	Azotemie, cromaturie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Stare de rău general	Cu frecvență necunoscută

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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. **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 „twistoff”, din polipropilenă, cu surub 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. Deținător APP:** Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH. **8. APP:** UE/1/15/1020/001. **9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** 8 septembrie 2015. **10. Data revizuirii textului:** August 2020.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP sau contactați reprezentantul local al DAPP- EWOPHARMA AG ROMÂNIA. Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Protecția datelor personale: Ewopharma AG Reprezentantă în România prelucrează datele cu caracter personal furnizate de profesioniștii din domeniul sănătății pentru scopuri legate de promovare directă și menținerea contactelor, în baza unui interes legitim. În acest context, puteți accesa mai multe informații la adresa <https://www.ewopharma.ro/politica-de-confidentialitate/> sau vă puteți adresa la adresa gdpr@ewopharma.ro cu orice solicitare legată de protecția datelor.



Ewopharma AG Reprezentantă în România |
Bdul Primăverii Nr. 19-21, Etaj 1, sector 1,
011972 București |
T: +4021 260 1344 | Fax: +4021 202 9327
Farmacovigilanță: +40374 204 839
info@ewopharma.ro |
pharmacovigilance@ewopharma.ro