

RADICAVA®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA.

Solução injetável

30 mg/20 mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RADICAVA[®]

edaravona

APRESENTAÇÕES

RADICAVA[®] 30 mg/20 mL, solução injetável. Cada embalagem contém duas ampolas com 30 mg de edaravona em 20 mL de solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada ampola contém 30 mg de edaravona em 20 mL de solução injetável.

Excipientes: bissulfito de sódio, cloridrato de cisteína monoidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido fosfórico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do RADICAVA[®] para o tratamento da ELA foi estabelecida a partir um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de 6 meses, conduzido em pacientes japoneses com ELA que viviam independentemente e atendiam os seguintes critérios na triagem:

- A funcionalidade mantida na maioria das atividades da vida diária (definida como pontuações de 2 pontos ou mais em cada item individual da Escala de Avaliação Funcional de ALS - Revisado [ALSFRS-R; descrito abaixo]);
- Função respiratória normal (definida como valores percentuais de capacidade vital forçada previstos de [% FVC] \geq 80%);
- ELA definitiva ou provável com base nos critérios revisados de El Escorial;
- Duração da doença de 2 anos ou menos.

O estudo envolveu 69 pacientes no braço RADICAVA[®] e 68 no braço placebo. As características basais foram semelhantes entre esses grupos, com mais de 90% dos pacientes em cada grupo sendo tratados com riluzol.

RADICAVA[®] foi administrado como uma infusão intravenosa de 60 mg administrada durante um período de 60 minutos de acordo com o seguinte cronograma:



- (1) Administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento;
- (2) Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

O *endpoint* primário de eficácia foi uma comparação da mudança entre os braços de tratamento no total de ALSFRS-R pontuações desde o início até a semana 24. A escala ALSFRS-R consiste em 12 questões que avaliam a função motora fina, motora grossa, bulbar e respiratória de pacientes com ELA (fala, salivação, deglutição, caligrafia, corte de alimentos, curativo / higiene, virar na cama, caminhar, subir escadas, dispneia, ortopneia e insuficiência respiratória). Cada item é pontuado de 0 a 4, com pontuações mais altas representando maior capacidade funcional. O declínio nas pontuações ALSFRS-R da linha de base foi significativamente menor nos pacientes tratados com RADICAVA® em comparação com o placebo (ver Tabela 1). A distribuição da mudança nas pontuações ALSFRS-R desde o início até a Semana 24 por porcentagem dos pacientes é mostrada na Figura 1.

Tabela 1: Alterações médias da linha de base na pontuação ALSFRS-R

	Número de casos avaliados ^{a)}	Pontuação de ALSFRS-R ^{b)}		Alterações médias da linha de base ^{d),e)}	Comparação com o grupo placebo ^{e)}	
		Antes do 1º ciclo	Ao final da avaliação ^{c)}		Diferença entre os grupos [95% CI]	Valor p
Grupo Placebo	66	41.9 ± 2.2	35.0 ± 5.6	-7.50 ± 0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
Grupo edaravona	68	41.9 ± 2.5	37.5 ± 5.3	-5.01 ± 0.64		

a) Os casos que completaram o 3º ciclo (alcançado o Dia 81 após o início do tratamento) foram avaliados.

b) Média ± SD.

c) No tempo de 2 semanas após a conclusão do 6º ciclo ou descontinuação do tratamento (LOCF).

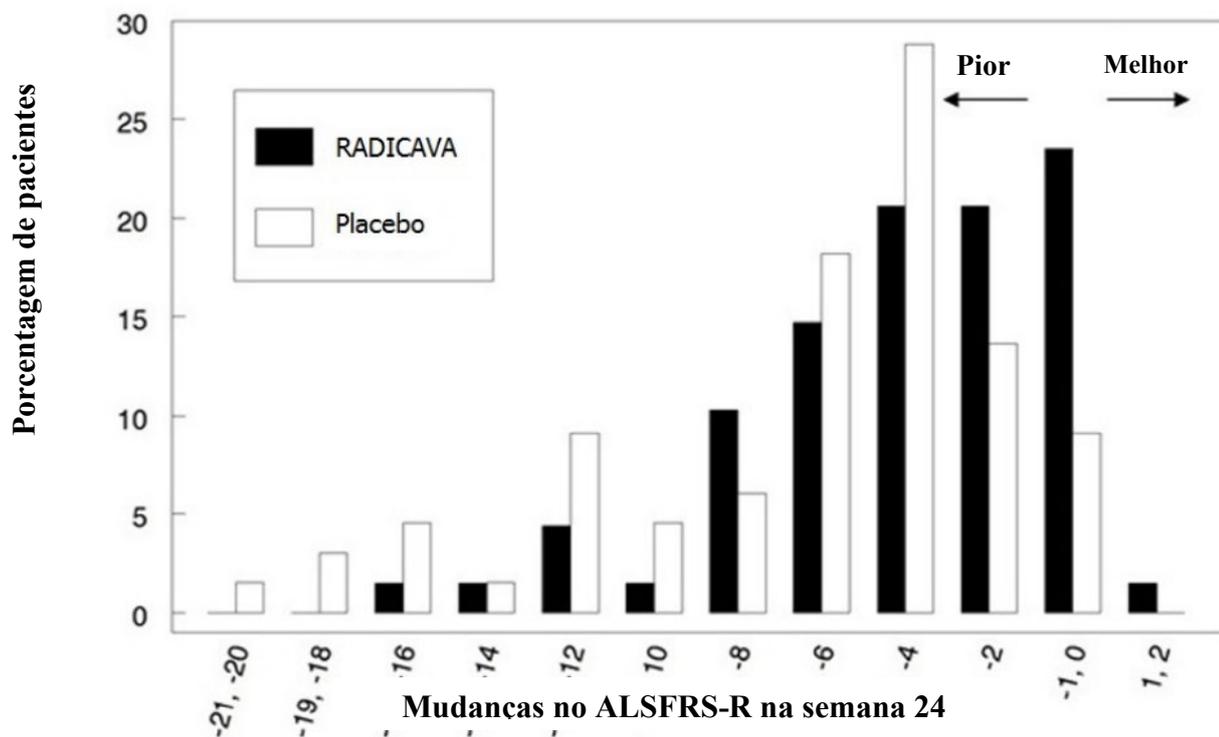
d) Mudança média ajustada ± SE.

e) Com base em um modelo de análise de variância com grupos de tratamento, alterações médias nas pontuações ALSFRS-R no período de run-in, sintomas iniciais (sintoma bulbar/membro) e tratamento concomitante com Riluzol como fatores

RADICAVA® não foi avaliado em um estudo que possa esclarecer o efeito do medicamento na sobrevivência de pacientes com ELA.



Figura 1- Distribuição da mudança da linha de base até a semana 24 nas pontuações ALSFRS-R



Dados obtidos em estudos clínicos demonstraram diferença nos resultados da edaravona para os mais variados graus de apresentação clínica de pacientes com ELA.

Referências bibliográficas

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: *The second confirmatory study* (internal report).
Abe, K. et al.: Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;**15**(7-8): 610-617

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico

Agente neuroprotetor (sequestrante de radicais livres).

Mecanismo de ação

Embora a etiologia de desenvolvimento e o progresso da ELA sejam desconhecidos sugere-se um possível envolvimento do estresse oxidativo causado por radicais livres.

A edaravona sequestra os radicais livres e inibe a peroxidação lipídica, prevenindo assim o dano oxidativo às células cerebrais (células endoteliais vasculares/células nervosas). No caso da ELA a edaravona suprime a progressão da doença, exercendo seus efeitos inibitórios contra o desenvolvimento de dano oxidativo às células nervosas.

Efeitos farmacodinâmicos



Em um estudo não clínico usando ratos transgênicos com mutação para superóxido dismutase (conhecido como um gene responsável pela ELA familiar), a edaravona foi administrada por via intravenosa a 3 mg/kg/h durante 1 hora por 2 dias, seguida de interrupção por 2 dias como um ciclo, e o ciclo foi repetido até a perda do reflexo de endireitamento. O resultado mostrou um efeito inibitório significativo na redução do ângulo em ratas, em um teste de plano inclinado para avaliar a função motora em extremidades.

Eletrofisiologia cardíaca

A edaravona não prolonga o intervalo QT em extensão clinicamente relevante em doses até cinco vezes superiores às recomendadas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não aplicável, visto que a edaravona é administrada por via intravenosa.

Distribuição

O perfil da concentração plasmática de fármaco inalterado após múltiplas doses intravenosas (0,5 mg/kg), administradas por 30 minutos duas vezes por dia, durante 2 dias, em 5 adultos saudáveis do sexo masculino é ilustrado na Figura 1, e os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco inalterado após a dose inicial são fornecidas Tabela 2.

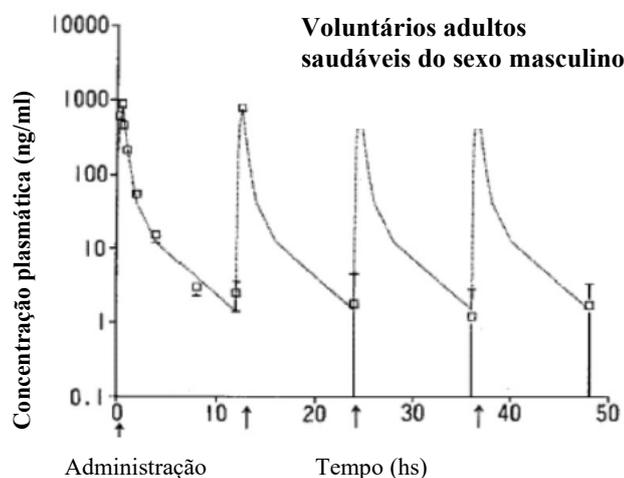


Figura 2- Concentração plasmática de edaravona em cinco adultos saudáveis do sexo masculino.

As taxas de ligação *in vitro* da edaravona, em concentrações de 5 e 10 micromoles/L, às proteínas séricas humanas e albumina humana foram 92% e 89-91%, respectivamente.

Metabolismo

O principal metabólito observado no plasma de indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino e idosos saudáveis do sexo masculino foi o conjugado de sulfato, tendo o conjugado



glucuronídeo também sido detectado. Na urina, o principal metabólito observado foi o conjugado glicuronídeo, tendo o conjugado sulfato também sido detectado.

Eliminação

Após administração intravenosa de 1,0 mg/kg de edaravona durante 40 minutos a cinco indivíduos saudáveis do sexo masculino, $90,43 \pm 4,38\%$ da dose administrada foi excretada na urina nas 24 horas após o início da administração. As taxas de excreção urinária de edaravona inalterada, conjugado de sulfato e conjugado glicuronídeo foram de $0,68 \pm 0,13\%$, $6,58 \pm 1,69\%$, e $83,17 \pm 4,36\%$ da dose administrada, respectivamente.

Após a administração intravenosa repetida da edaravona a adultos saudáveis do sexo masculino duas vezes ao dia por 2 dias (0,5 mg/kg/30 minutos, 2 vezes/dia), 0,7-0,9% e 71,0-79,9% da dose foram recuperados como fármaco inalterado e metabólitos na urina, respectivamente, até 12 horas após cada dose.

Farmacocinética em populações especiais

Crianças

Não existem dados farmacocinéticos de edaravona em crianças.

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose relacionado à idade é necessário.

Quando 0,5 mg/kg de edaravona foi administrado a voluntários idosos e indivíduos adultos saudáveis por infusão intravenosa durante 30 minutos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre estes grupos até 12 horas após a primeira administração.

Tabela 2: Comparação dos parâmetros farmacocinéticos da edaravona entre indivíduos adultos saudáveis e indivíduos idosos saudáveis.

Parâmetros farmacocinéticos *	Indivíduos adultos saudáveis (n = 5)	Indivíduos idosos saudáveis (n = 5)	Teste t
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	888 ± 171	$1,041 \pm 106$	$p = 0,127$
$t_{1/2\alpha}$ (horas)	$0,27 \pm 0,11$	$0,17 \pm 0,03$	$p = 0,081$
$t_{1/2\beta}$ (horas)	$2,27 \pm 0,80$	$1,84 \pm 0,17$	$p = 0,269$
V_{dss} (L/kg)	$0,93 \pm 0,20$	$0,86 \pm 0,10$	$p = 0,502$
Depuração de creatinina (mL/min)	$113,2 \pm 13,8$	$94,7 \pm 13,2$	$p = 0,061$

* média \pm SD

Insuficiência renal

Insuficiência renal leve e moderada não tem efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da edaravona. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes. Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética da edaravona ou estabelecer a sua segurança em pacientes com insuficiência renal grave.



Após infusão intravenosa única de 30 mg de edaravona durante 60 minutos, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ da edaravona inalterada foram 1,15 e 1,20 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) 60-89 mL/min/1,73m²) do que em indivíduos com função renal normal, e foram 1,25 e 1,29 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal moderada (eTFG 30-59 mL/min/1,73m²) do que em indivíduos com função renal normal, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ do conjugado de sulfato inativo foram 1,41 e 1,50 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal leve do que em indivíduos com função renal normal, e foram 1,41 e 1,97 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal moderada do que em indivíduos com função renal normal, respectivamente. Com base em tais dados concluiu-se que não houve efeito clinicamente significativo de insuficiência renal leve a moderada na farmacocinética da edaravona.

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática leve, moderada e grave não tem efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da edaravona. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes.

Após infusão intravenosa única de 30 mg de edaravona durante 60 minutos, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ da edaravona inalterada foram 1,20 e 1,07 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh 5 ou 6) do que em indivíduos com função hepática normal, e foram 1,24 e 1,14 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática moderada (pontuação de Child-Pugh 7 a 9) do que em indivíduos com função hepática normal; já em indivíduos com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh de 10 a 14), foram 1,20 e 1,19 vezes maiores do que em indivíduos com função hepática normal, respectivamente. Em comparação com indivíduos com função hepática normal, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ do conjugado de sulfato inativo foram 1,16 e 1,26 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática leve, 0,96 e 1,31 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática moderada e 0,99 e 1,58 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática grave. Com base em tais dados concluiu-se que não houve efeito clinicamente significativo de insuficiência hepática leve a grave na farmacocinética da edaravona.

Segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade.

Em um teste de dependência psicológica em macacos, um efeito de reforço fraco foi observado. Na administração subcutânea a porquinhos da índia, foi observada uma reação alérgica cutânea retardada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.

RADICAVA[®] contém bissulfito de sódio, que pode causar reações de tipo alérgico.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) deve ser administrado com cautela nos casos descritos a seguir.

Reação anafilática

- Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática (por exemplo, urticária, redução da pressão arterial e dispneia).
- Caso ocorra uma reação anafilática, RADICAVA[®] deve ser descontinuado e devem ser tomadas as medidas terapêuticas adequadas.

Reações alérgicas ao sulfito

RADICAVA[®] contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves em pessoas suscetíveis. A prevalência geral da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade ao sulfito ocorre com mais frequência em pessoas asmáticas.

Gravidez e lactação

Gravidez

O uso de RADICAVA[®] durante a gravidez não é recomendado. A segurança da edaravona em mulheres grávidas não foi estabelecida.

Lactação

A lactação durante a administração de RADICAVA[®] não deve ser permitida. Não existe informação disponível sobre a excreção da edaravona no leite materno humano. Estudos em ratos mostraram que a edaravona foi excretada no leite materno.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de RADICAVA[®] (edaravona) com antibióticos como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica pode agravar o comprometimento renal. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados no caso de uso concomitantemente, e exames de função renal devem ser realizados com frequência.

O mecanismo é desconhecido, mas o uso concomitante de edaravona com antibióticos eliminados por via renal pode comprometer a função renal, visto que a edaravona é excretada principalmente pelos rins.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RADICAVA[®] (edaravona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Desde que observados os cuidados de conservação, o produto apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.



Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Após preparo da solução diluída, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), por até 24 horas.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

RADICAVA[®] é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A posologia recomendada de RADICAVA[®] (edaravona) para adultos é de 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:

- Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.
- Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

Considerar as seguintes recomendações para preparo do medicamento para administração:

- É recomendado diluir a solução de RADICAVA[®] (2 ampolas) com aproximadamente 100 mL de solução salina.
- Não é recomendado que RADICAVA[®] seja misturado com preparações de nutrição parenteral total e/ou com infusões de aminoácidos, e não deve ser administrado através da mesma linha intravenosa que tais preparações.
- Não é recomendado que RADICAVA[®] seja misturado com infusões de anticonvulsivantes, incluindo diazepam, fenitoína sódica ou canrenoato de potássio, já que a solução pode se tornar turva.

Ajuste de dose para populações especiais

Não é necessário ajuste de dose de RADICAVA[®] em populações especiais, pois não existem dados que suportem tal necessidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de reações adversas é apresentada de acordo com as categorias padronizadas descritas a seguir. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muito rara ($< 0,01\%$).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo



Comum: Erupção cutânea

Incomum: Eczema

Exames

Incomum: Glicosúria

Outros eventos adversos que foram relatados nos estudos clínicos com incidência $\geq 2\%$ nos pacientes tratados com RADICAVA[®], e que ocorreram com frequência inferior a 2% nos pacientes do grupo placebo, estão descritas na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Eventos adversos da análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo¹ que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com RADICAVA[®] e com frequência $> 2\%$ em relação aos pacientes tratados com placebo

Evento Adverso	RADICAVA [®] N = 184 %	Placebo N = 184 %
Contusão	15	9
Distúrbios da marcha	13	9
Cefaleia	10	6
Insuficiência respiratória, distúrbio respiratório, hipóxia	6	4
Infecção por Tinea	4	2

¹ A análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo incluiu dois estudos adicionais com 231 pacientes; todos empregaram o mesmo regime de tratamento (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose com RADICAVA[®] (edaravona). No caso de superdose o paciente deve ser monitorado e devem ser fornecidas medidas de suporte apropriadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientação.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0454.0192

Farm. Resp.: Dra. Emile Oliveira Mariano - CRF-SP n° 58.033

Fabricado por:

Nipro Pharma Corporation Ise Plant



Mie - Japão

Registrado, Importado e Embalagem Secundária por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP

CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596

www.daiichisankyo.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

RAD_SOL INJ_VPS_02_4

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/05/2024	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Dizeres legais	VP/VPS	1,5 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 AMP VD TRANS X 20 ML
07/02/2024	0150347/24-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014.	VP/VPS	1,5 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 AMP VD TRANS X 20 ML