

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar RADICAVA o RADICAVA ORS de manera segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de RADICAVA y RADICAVA ORS.

RADICAVA® (edaravone) inyección, para uso intravenoso
RADICAVA ORS® (edaravone) suspensión oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1)	6/2022
Posología y Administración (2.1, 2.3, 2.4)	6/2022
Contraindicaciones (4)	6/2022
Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)	6/2022

INDICACIONES Y USO

RADICAVA y RADICAVA ORS están indicados para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- RADICAVA: La dosis recomendada es 60 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos. (2.1)
- RADICAVA ORS: La dosis recomendada es 105 mg (5 ml) tomados de forma oral o administrados a través de una sonda de alimentación en la mañana después de un ayuno nocturno. No se deben consumir alimentos durante 1 hora después de la administración del medicamento, excepto agua. (2.1, 2.3)
- Para RADICAVA y RADICAVA ORS:
 - Ciclo inicial de tratamiento: dosis diaria durante 14 días, seguida de un período de 14 días sin tomar el medicamento (2.1)
 - Ciclos de tratamiento posteriores: períodos de dosis diaria durante 10 de 14 días, seguidos de períodos de 14 días sin tomar el medicamento (2.1)

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de Posología
- 2.2 Información de Preparación y Administración de RADICAVA Inyección
- 2.3 Información de Preparación y Administración de RADICAVA ORS Suspensión Oral
- 2.4 Cambio de RADICAVA a RADICAVA ORS

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.2 Reacciones Alérgicas al Sulfito

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Poscomercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 30 mg/100 ml en una bolsa de polipropileno de una sola dosis (3)
- Suspensión oral: 105 mg/5 ml en un frasco multidosis de vidrio ámbar (3)

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al edaravone o a cualquiera de los excipientes de RADICAVA y/o RADICAVA ORS (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de Hipersensibilidad: Aconseje al paciente que busque atención médica de inmediato. (5.1)
- Reacciones Alérgicas al Sulfito: RADICAVA y RADICAVA ORS contienen bisulfito de sodio, el cual puede ocasionar reacciones de tipo alérgicas, incluidos síntomas anafilácticos y episodios asmáticos en personas susceptibles. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10% de los pacientes tratados con RADICAVA y superior al placebo) son contusión, trastorno de la marcha y dolor de cabeza. (6.1)

Para reportar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc. al 1-888-292-0058 o bien, con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: A partir de datos en animales, puede ocasionar daño al feto. (8.1)

Consulte el punto 17 para conocer la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE** y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Revisión: 6/2022

8.5 Uso Geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Cómo se Suministra
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa para la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

RADICAVA y RADICAVA ORS están indicados para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de Posología

La dosis recomendada de RADICAVA y RADICAVA ORS es la siguiente:

- RADICAVA: infusión intravenosa de 60 mg administrada durante un período de 60 minutos
- RADICAVA ORS: 105 mg (5 ml) tomados de forma oral o administrados a través de una sonda de alimentación en la mañana después del ayuno nocturno [*consultar Posología y Administración (2.3)*]

Administrar RADICAVA o RADICAVA ORS de acuerdo con el siguiente esquema:

- Un ciclo de tratamiento inicial de una dosis diaria durante 14 días, seguido de un período de 14 días sin tomar el medicamento
- Ciclos de tratamiento posteriores con períodos de dosis diaria durante 10 de 14 días, seguidos de períodos de 14 días sin tomar el medicamento

2.2 Información de Preparación y Administración de RADICAVA Inyección

RADICAVA es solo para infusión intravenosa.

Preparación

No usar si el indicador de oxígeno se tornó azul o púrpura antes de abrir el paquete [*consultar [Cómo se Suministra/Almacenamiento y Manipulación \(16.1, 16.2\)](#)*]. Una vez que se abre el envoltorio del envase, usar dentro de las 24 horas posteriores [*consultar [Almacenamiento y Manipulación \(16.2\)](#)*].

Se deben inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos parenterales en busca de partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Administración

Administrar cada dosis de 60 mg de RADICAVA inyección mediante dos bolsas de infusión intravenosa de 30 mg administradas consecutivamente durante un total de 60 minutos (velocidad de infusión de aproximadamente 1 mg por minuto [3.33 ml por minuto]).

Interrumpa de inmediato la infusión ante la primera observación de signos o síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad [*consulte [Advertencias y Precauciones \(5.1, 5.2\)](#)*].

No se deben inyectar otros medicamentos en la bolsa de infusión ni mezclarlos con RADICAVA.

2.3 Información de Preparación y Administración de RADICAVA ORS Suspensión Oral

Lea las Instrucciones de Uso para conocer más detalles sobre la preparación y la administración.

Preparación

Antes de abrir el frasco, voltéelo (inviértalo) y agítelo enérgicamente hacia arriba y hacia abajo durante al menos 30 segundos.

Administración

RADICAVA ORS se puede administrar por la boca o a través de una sonda de alimentación (*consultar Administración por Sonda de Alimentación*).

RADICAVA ORS debe tomarse en las mañanas con el estómago vacío, después de ayunar durante la noche. No se deben consumir alimentos durante 1 hora después de la administración, excepto agua [*consultar Farmacología Clínica (12.3)*] Ver Tabla 1 para conocer las condiciones específicas del ayuno.

Tabla 1: Administración de RADICAVA ORS con Respecto al Tipo de Comida Ingerido

Tipo de comida/suplemento calórico ingerido	Duración del ayuno antes y después de la administración de la dosis de RADICAVA ORS con respecto al tipo de comida
Comida alta en grasa (800 a 1,000 calorías, 50% grasa)	8 horas antes de la administración y una hora después de la administración
Comida baja en grasa (400 a 500 calorías, 25% grasa)	4 horas antes de la administración y una hora después de la administración
Suplemento calórico (250 calorías, p. ej, bebida proteica)	2 horas antes de la administración y una hora después de la administración

Administre RADICAVA ORS con la jeringa oral de 5 ml incluida con el producto. Las cucharitas que se usan en el hogar no son instrumentos de medición adecuados.

Elimine todo el RADICAVA ORS que no se use dentro de los 15 días posteriores a haber abierto el frasco o bien, dentro de los 30 días a partir de la fecha de envío indicada en la etiqueta de la caja de la farmacia, lo que suceda primero.

Administración por Sonda de Alimentación

- Se pueden usar sondas nasogástricas (NG) o sondas de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) hechas de silicona, cloruro de polivinilo (PVC) o poliuretano
- Antes y después de la administración, use una jeringa con punta de catéter para enjuagar la sonda con al menos 1 onza (30 ml) de agua

2.4 Cambio de RADICAVA a RADICAVA ORS

Se puede cambiar a los pacientes a los que se trata con 60 mg de infusión intravenosa de RADICAVA a 105 mg (5 ml) de RADICAVA ORS con la misma frecuencia de dosis. Al cambiar a RADICAVA ORS, los pacientes deben seguir las recomendaciones de dosificación de RADICAVA ORS con respecto al consumo de alimentos [*consultar Posología y Administración (2.3)*].

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Se suministra RADICAVA para infusión intravenosa en una bolsa de polipropileno de una sola dosis que contiene 30 mg de edaravone en 100 ml de solución acuosa transparente e incolora.

RADICAVA ORS se suministra como suspensión oral de 105 mg/5 ml de color blanco a blanco hueso en un frasco multidosis de vidrio ámbar.

4 CONTRAINDICACIONES

RADICAVA y RADICAVA ORS están contraindicados en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al edaravone o a cualquiera de los excipientes de este producto. Se han producido reacciones de hipersensibilidad

y reacciones anafilácticas [*consultar Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad (enrojecimiento, ronchas y eritema multiforme) y casos de anafilaxia (urticaria, disminución de la presión arterial y disnea) en informes espontáneos poscomercialización con RADICAVA.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes a fin de detectar reacciones de hipersensibilidad. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir el uso de RADICAVA y/o RADICAVA ORS, tratar según el estándar de atención y controlar hasta que la afección se resuelva [*consultar Contraindicaciones (4)*].

5.2 Reacciones Alérgicas al Sulfito

RADICAVA y RADICAVA ORS contienen bisulfito de sodio, sulfito que puede ocasionar reacciones de tipo alérgicas, incluidos síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves en personas susceptibles. Se desconoce la prevalencia total de la sensibilidad a los sulfitos en la población general. La sensibilidad a los sulfitos se produce con mayor frecuencia en las personas asmáticas que en las no asmáticas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra sección del etiquetado:

- Reacciones de Hipersensibilidad [*consultar Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Reacciones Alérgicas al Sulfito [*consultar Advertencias y Precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse de manera directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos aleatorizados comparativos con placebo, se les administró 60 mg de RADICAVA a 184 pacientes con ELA en ciclos de tratamiento durante 6 meses. La población consistía en pacientes japoneses de una media de edad de 60 años (rango entre 29 y 75) y el 59% eran hombres. La mayoría (93%) de estos pacientes vivía en forma independiente al momento de la selección.

Reacciones Adversas Más Frecuentes que se Observaron Durante los Estudios Clínicos

La Tabla 2 incluye las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes en el grupo tratado con RADICAVA, y que se produjeron con al menos 2% más frecuencia que en el grupo tratado con placebo en ensayos de ELA aleatorizados comparativos con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con RADICAVA fueron contusión, trastorno de la marcha y dolor de cabeza.

Tabla 2: Reacciones Adversas que se Produjeron en los Ensayos^a Comparativos con Placebo Agrupados para el Análisis que Ocurrieron en $\geq 2\%$ de los Pacientes Tratados con RADICAVA y con una Frecuencia $\geq 2\%$ que en los Pacientes que Recibieron Placebo

Reacción Adversa	RADICAVA (N=184) %	Placebo (N=184) %
Contusión	15	9
Trastorno de la marcha	13	9
Dolor de cabeza	10	6
Dermatitis	8	5
Eccema	7	4
Insuficiencia respiratoria, trastorno respiratorio, hipoxia	6	4
Glucosuria	4	2
Infección de Tiña	4	2

^a Los estudios comparativos con placebo agrupados para el análisis incluyen otros dos estudios con 231 pacientes adicionales, todos recibieron el mismo régimen de tratamiento [consultar *Estudios Clínicos (14)*].

Reacciones Adversas Adicionales al RADICAVA ORS

En un estudio sin enmascaramiento en pacientes con ELA (n=185) que fueron tratados con RADICAVA ORS durante 6 meses, se observó fatiga en el 7.6% de los pacientes.

6.2 Experiencia Poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RADICAVA. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia fiablemente o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad [consultar Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado al uso de RADICAVA o RADICAVA ORS en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de edaravone a ratas hembra y conejas preñadas produjo efectos adversos en el desarrollo (aumento de la mortalidad, disminución del crecimiento, retraso en el desarrollo sexual y alteración del comportamiento) en dosis clínicamente pertinentes. La mayoría de estos efectos se produjo en dosis que también se asociaban a la toxicidad maternal (consultar Datos en Animales).

En la población general de EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo por antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos en pacientes con ELA.

Datos

Datos en Animales

En ratas, la administración intravenosa de edaravone (0, 3, 30 o 300 mg/kg/día) durante todo el período de organogénesis resultó en una reducción del peso fetal con todas las dosis. En las madres a las que se les permitió parir de forma natural, el peso de las crías se redujo con la dosis más alta probada. También se observó toxicidad materna con la dosis más alta probada. No hubo efectos adversos en la función reproductiva de las crías. No se identificó una dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal; la dosis baja es menor que la dosis humana recomendada de 60 mg de RADICAVA sobre la base de la superficie corporal (mg/m^2).

En conejos, la administración intravenosa de edaravone (0, 3, 20 o 100 mg/kg/día) durante todo el período de organogénesis resultó en la muerte embriofetal con la dosis más alta probada, lo que se asoció con toxicidad materna. La dosis más alta que no produjo efectos de toxicidad en el desarrollo embriofetal fue de aproximadamente 6 veces la dosis humana recomendada (DHR) de RADICAVA sobre la base de la superficie corporal (mg/m^2).

En dos estudios se evaluaron los efectos del edaravone (0, 3, 20 o 200 mg/kg/día) en las crías, administrado por inyección intravenosa a ratas desde el día 17 de gestación hasta la lactancia. En el primer estudio, se observó mortalidad de las crías con la dosis más alta y se observó un aumento de la actividad con las dosis media y alta. En el segundo estudio, hubo un aumento en los mortinatos, la mortalidad de las crías y el retraso en el desarrollo físico (apertura vaginal) con la dosis más alta probada. La función reproductora en las crías no se vio afectada en ninguno de los estudios. La toxicidad materna fue evidente en ambos estudios, excepto en la dosis más baja probada. La dosis que no produjo efectos tóxicos en el desarrollo (3 mg/kg/día) es menor que la DHR sobre la base de mg/m^2 .

No se han llevado a cabo estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo de edaravone por vía oral.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de edaravone en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. El edaravone y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar RADICAVA y RADICAVA ORS y los posibles efectos adversos de RADICAVA y RADICAVA ORS o de la afección materna subyacente en el bebé amamantado.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RADICAVA o RADICAVA ORS en pacientes pediátricos.

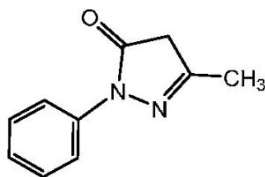
8.5 Uso Geriátrico

De los 184 pacientes con ELA que recibieron RADICAVA en 3 ensayos clínicos comparativos con placebo, un total de 53 pacientes tenía 65 años o más, incluidos 2 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de RADICAVA y RADICAVA ORS es el edaravone, que es un miembro de la clase 2-pirazolín-5-ona sustituida. El nombre químico del edaravone es [3-metil-1-fenil-2-pirazolín-5-ona]. La fórmula molecular es $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ y el peso molecular es 174.20.

La estructura química es:



Edaravone es un polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 129.7°C. Es libremente soluble en ácido acético, metanol o etanol y ligeramente soluble en agua o éter dietílico.

RADICAVA inyección es un líquido transparente e incoloro que se proporciona como una solución estéril.

RADICAVA inyección se suministra para infusión intravenosa en una bolsa de polipropileno que contiene 30 mg de edaravone en 100 ml de solución acuosa isotónica estéril que, además, se envuelve con un envase secundario de alcohol polivinílico (PVA). El envase sobreenvuelto también contiene un absorbente de oxígeno y un indicador de oxígeno para minimizar la oxidación. Cada bolsa contiene los siguientes excipientes: Hidrato de hidrocloreto de L-cisteína (10 mg), bisulfito de sodio (20 mg). Se agrega cloruro de sodio para isotonicidad y ácido fosfórico e hidróxido de sodio para ajustar a pH 4.

RADICAVA ORS (edaravone) suspensión oral es una suspensión homogénea, opaca, de color blanco a blanco hueso que contiene 105 mg de edaravone por 5 ml de suspensión.

RADICAVA ORS contiene los siguientes excipientes: Hidrato de hidrocloreto de L-cisteína, alcohol de polivinilo, emulsión de simeticona, bisulfito de sodio, sorbitol y goma xantana. Se agrega ácido fosfórico e hidróxido de sodio para ajustar a pH 4.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo por el cual RADICAVA y RADICAVA ORS ejercen su efecto terapéutico en pacientes con ELA.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

En exposiciones al menos 5 veces mayores que las dosis recomendadas de RADICAVA y RADICAVA ORS, edaravone no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente pertinente.

12.3 Farmacocinética

RADICAVA se administra por infusión intravenosa. La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de edaravone se alcanzó al final de la infusión. Hubo una tendencia de aumento más que proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo y $C_{\text{máx}}$ de edaravone. Con la administración de dosis múltiples, edaravone no se acumula en el plasma.

Una dosis de 105 mg de RADICAVA ORS administrada por vía oral, en ayunas, demostró un AUC equivalente al de RADICAVA (60 mg administrados por vía intravenosa durante 60 min) y $C_{\text{máx}}$ no menor que la de RADICAVA. RADICAVA ORS demostró una farmacocinética similar después de la administración a través de sondas de alimentación y la administración oral.

En sujetos sanos, RADICAVA ORS no se acumula con la administración una vez al día, y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo de edaravone es más que proporcional a la dosis en el rango de dosis de 30 a 300 mg (alrededor de 0.3 y 3 veces la dosis recomendada, respectivamente).

Absorción

La media de tiempo que tarda RADICAVA ORS en alcanzar la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) es de aproximadamente 0.5 horas (rango, 0.25 a 0.75 horas) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta es de alrededor del 57% debido al efecto de primer paso al comparar RADICAVA ORS (suspensión oral de 105 mg) y RADICAVA (formulación intravenosa de 60 mg).

Efecto de los Alimentos

Después de la administración oral de RADICAVA ORS a sujetos saludables 1 hora antes u 8 horas después de comidas ricas en grasas (800-1000 calorías, 50% grasa), 4 horas después de comidas bajas en grasas (400-500 calorías, 25% de grasa) o 2 horas después de suplementos calóricos (250 calorías, p. ej., bebida proteica), los cambios en la $C_{\text{máx}}$ y en el AUC no disminuyeron significativamente (menos del 20% y 10% de cambios en $C_{\text{máx}}$ y AUC, respectivamente) [*consultar Posología y Administración (2.3)*].

Después de la administración oral de RADICAVA ORS a sujetos saludables, la $C_{\text{máx}}$ disminuyó al 82% y el AUC disminuyó al 61% con una comida rica en grasas en comparación con condiciones en ayunas. Después de la administración de RADICAVA ORS 4 horas después de comidas ricas en grasas, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC disminuyeron al 44% y en 24% respectivamente. Después de la administración de RADICAVA ORS 2 horas después de comidas bajas en grasas, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC disminuyeron al 45% y en 21% respectivamente.

Distribución

El edaravone se une a las proteínas séricas humanas (92%), principalmente a la albúmina, sin dependencia de la concentración en el rango de 0.1 a 50 micromol/l. La media de volumen de distribución de edaravone después de la administración intravenosa es de 63.1 l.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación terminal del edaravone es de aproximadamente 4.5 a 9 horas. Las semividas de sus metabolitos son de 3 a 6 horas. Tras la administración intravenosa, se estima que la eliminación total de edaravone sea de 35.9 l/h.

Metabolismo

El edaravone se metaboliza a un conjugado de sulfato y un conjugado de glucurónido que no son farmacológicamente activos. La conjugación de glucurónido de edaravone involucra múltiples isoformas de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 y UGT2B17). En el plasma humano, el edaravone se detecta principalmente como

conjugado de sulfato, que se presume que está formado por sulfotransferasas. RADICAVA ORS da como resultado exposiciones a los metabolitos de sulfato y glucurónido que son 1.3 y 1.7 veces más altas, respectivamente, en comparación con RADICAVA debido al metabolismo de primer paso.

Excreción

En estudios con voluntarios sanos japoneses y caucásicos, el edaravone se excretó principalmente en la orina como su forma conjugada de glucurónido (60-80% de la dosis hasta 48 horas). Aproximadamente el 6-8% de la dosis se recuperó en la orina como el conjugado de sulfato, y <1% de la dosis se recuperó en la orina en su forma sin alteraciones. Los estudios *in vitro* sugieren que el conjugado sulfato de edaravone se hidroliza de nuevo a edaravone, que luego se convierte en el conjugado de glucurónido en el riñón antes de la excreción en la orina.

Poblaciones Específicas

Pacientes Geriátricos

No se ha encontrado ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética del edaravone [*consultar [Uso en Poblaciones Específicas \(8.5\)](#)*].

Pacientes con Insuficiencia Renal

Después de una infusión intravenosa única de 30 mg de edaravone (la mitad de la dosis recomendada de RADICAVA) durante 60 minutos, la media de la C_{\max} y el $AUC_{0-\infty}$ de edaravone inalterado fueron 1.15 y 1.20 veces mayores en los sujetos con insuficiencia renal leve (EGFR 60-89 ml/min/1.73 m²), y fueron 1.25 y 1.29 veces mayores en los sujetos con insuficiencia renal moderada (EGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) en comparación con sujetos con función renal normal, respectivamente. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente significativos y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de edaravone.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Después de una infusión intravenosa única de 30 mg de edaravone (la mitad de la dosis recomendada de RADICAVA) durante 60 minutos, la media de C_{\max} y el $AUC_{0-\infty}$ de edaravone sin cambios fueron 1.20 y 1.07 veces mayores en los sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), y fueron 1.24 y 1.14 veces mayores en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9) y fueron de 1.20 y 1.19 veces mayores en sujetos con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 a 14) en comparación con sujetos con función hepática normal, respectivamente. Estos cambios en la exposición no se consideran clínicamente significativos y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes Masculinos y Femeninos

No se ha encontrado ningún efecto del sexo en la farmacocinética del edaravone.

Grupos Raciales o Étnicos

No hubo diferencias raciales significativas en la C_{\max} y el AUC del edaravone entre sujetos japoneses y caucásicos.

Estudios de Interacción del Medicamento

No se espera que la farmacocinética del edaravone se vea significativamente afectada por inhibidores de enzimas del citocromo P450 (CYP), UGT o transportadores principales. La administración oral concomitante de

edaravone 120 mg (más alta que la dosis recomendada de 105 mg de RADICAVA ORS) con sildenafil (sustrato de CYP3A4), rosuvastatina (sustrato de BCRP) y furosemida (sustrato de OAT3) no produjo cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ ni en el AUC de estos medicamentos.

Los estudios *in vitro* demostraron que, a las dosis recomendadas, no se espera que el edaravone y sus metabolitos inhiban significativamente las enzimas de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A), enzimas conjugantes UGT1A1, UGT2B7 u otros transportadores (P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K) en seres humanos. No se espera que el edaravone y sus metabolitos induzcan a CYP1A2 o CYP2B6 en la dosis recomendada de edaravone.

Los datos *in vitro* indicaron que el edaravone no era un sustrato de OATP1B1 u OATP1B3.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos (Tg rasH2) machos y hembras, la administración oral de edaravone (0 (control de agua), 0 (control de vehículo) 100, 150 o 350 mg/kg) no produjo aumento de tumores.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral de edaravone (0, 50, 100, o 200 mg/kg en machos; 0, 50, 100 o 250 mg/kg en hembras) no produjo aumento de tumores.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad del edaravone administrado por vía intravenosa.

Mutagénesis

El edaravone fue negativo en ensayos *in vitro* (mutación inversa bacteriana y aberración cromosómica pulmonar de hámster chino) e *in vivo* (micronúcleo de ratón).

Deterioro de la Fertilidad

La administración intravenosa de edaravone (0, 3, 20 o 200 mg/kg) antes y durante el apareamiento de ratas macho y hembra y continuada en hembras hasta el día 7 de gestación no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se observó la interrupción del ciclo de celo y el comportamiento de apareamiento con la dosis más alta probada. No se observaron efectos sobre la función reproductora con las dosis más bajas, que son hasta aproximadamente 3 veces la DHR de RADICAVA (60 mg) sobre la base de la superficie corporal (mg/m^2).

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad del edaravone administrado por vía oral.

13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

La administración oral de edaravone (0, 10, 30, 100 o 300 mg/kg/día) en perros durante 39 semanas dio como resultado neurotoxicidad, caracterizada por vacuolización de la sustancia blanca en la médula espinal y vacuolización y atrofia de las fibras nerviosas en el nervio ciático en las dos dosis más altas probadas. Los hallazgos microscópicos se acompañaron de anomalías en la marcha, pérdida del reflejo rotuliano e incapacidad para levantarse. Las exposiciones plasmáticas a edaravone ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en la dosis más alta que no produjo neurotoxicidad (30 mg/kg/día) fueron aproximadamente 2 veces mayores que las de seres humanos que recibieron la dosis humana recomendada de RADICAVA ORS (105 mg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de RADICAVA ORS se basa en un estudio de biodisponibilidad que compara RADICAVA y

RADICAVA ORS [consultar *Farmacología Clínica (12.3)*].

La eficacia de RADICAVA para el tratamiento de la ELA se estableció en un estudio con doble enmascaramiento, aleatorizado, comparativo con placebo, de 6 meses de duración, realizado en pacientes japoneses con ELA que vivían en forma independiente y cumplían los siguientes criterios al momento de la selección:

1. Funcionalidad en la mayoría de las actividades de la vida cotidiana (definida como puntajes de 2 puntos o más en cada ítem individual de la Escala de Valoración Funcional de ELA, Revisada [ALSFRS-R, descrita a continuación])
2. Capacidad funcional respiratoria normal (que se define como valores previstos de capacidad vital forzada porcentual [%CVF] de $\geq 80\%$)
3. ELA Definitiva o Probable de acuerdo con los criterios revisados de El Escorial
4. Duración de la enfermedad de 2 años o menos

En el estudio participaron 69 pacientes tratados con RADICAVA y 68 tratados con placebo. Las características del punto de partida fueron similares entre estos grupos; se trató a más del 90% de los pacientes de cada grupo con riluzol.

Se administró RADICAVA como infusión intravenosa de 60 mg durante un período de 60 minutos de acuerdo con el siguiente esquema:

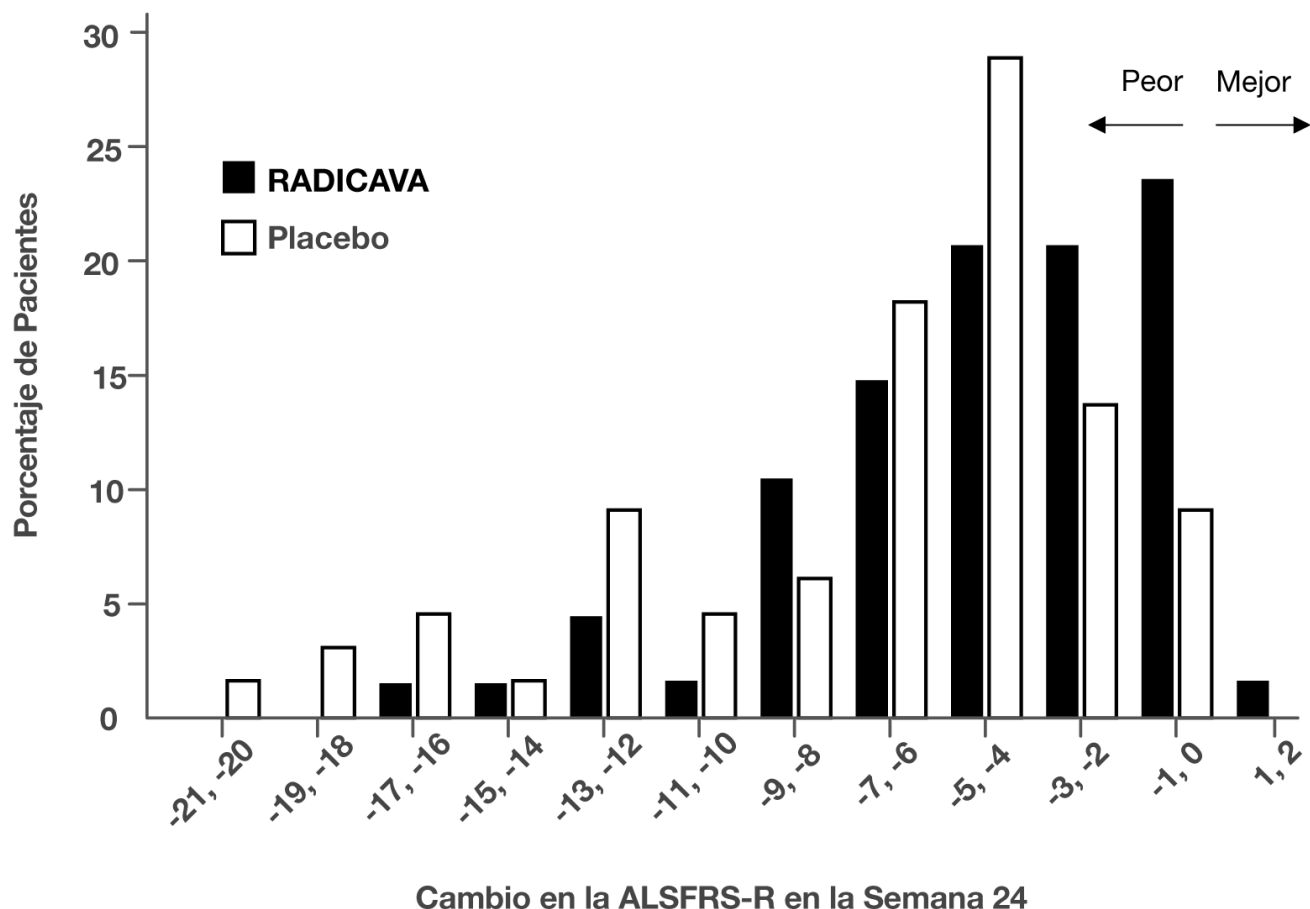
- Un ciclo de tratamiento inicial con una dosis diaria durante 14 días, seguido de un período de 14 días sin tomar el medicamento (Ciclo 1)
- Ciclos de tratamiento posteriores con períodos de dosis diaria durante 10 de 14 días, seguidos de períodos de 14 días sin tomar el medicamento (Ciclos 2-6)

El parámetro principal de eficacia fue una comparación del cambio entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones totales de ALSFRS-R desde el punto de partida hasta la semana 24. La escala ALSFRS-R consta de 12 preguntas que evalúan la motricidad fina, motricidad gruesa, así como la capacidad funcional bulbar y respiratoria de pacientes con ELA (habla, salivación, deglución, escritura, cortar alimentos, vestirse/higienizarse, voltearse en la cama, caminar, subir escaleras, disnea, ortopnea e insuficiencia respiratoria). Cada ítem se puntúa del 0 al 4; las puntuaciones más altas representan una mayor capacidad funcional. La disminución en los puntajes de la ALSFRS-R desde el punto de partida fue significativamente menor en los pacientes tratados con RADICAVA en comparación con los que recibieron el placebo (ver Tabla 3). La distribución del cambio en las puntuaciones de la ALSFRS-R desde el punto de partida hasta la semana 24 por porcentaje de pacientes se muestra en la [Figura 1](#).

Tabla 3: Análisis del Cambio desde el Punto de Partida hasta la Semana 24 en Puntajes de la ALSFRS-R

Tratamiento	Cambio Desde la Media del Mínimo Cuadrado del Punto de Partida \pm SE (95% CI)	Diferencia de Tratamiento (RADICAVA – placebo [95% CI])	valor <i>p</i>
RADICAVA 60 mg	-5.01 \pm 0.64	2.49 (0.99, 3.98)	0.0013
Placebo	-7.50 \pm 0.66		

Figura 1: Distribución del Cambio Desde el Punto de Partida Hasta la Semana 24 en Puntajes de la ALSFRS-R



16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se Suministra

RADICAVA

RADICAVA se suministra como una solución estéril transparente, incolora de 30 mg/100 ml (0.3 mg/ml) para infusión intravenosa en bolsas de polipropileno de una sola dosis, cada una envuelta con un envase secundario de alcohol polivinílico (PVA) que contiene un absorbente de oxígeno e indicador de oxígeno, que debe ser rosado para reflejar los niveles de oxígeno apropiados [ver *Posología y Administración (2.2)* y *Cómo se Suministra/Almacenamiento y Manipulación (16.2)*]. Se suministran en cajas de cartón como se indica a continuación.

NDC 70510-2171-1 Bolsa de una sola dosis de 30 mg/100 ml (0.3 mg/ml)

NDC 70510-2171-2 2 bolsas por caja

RADICAVA ORS

RADICAVA ORS se suministra en una suspensión color blanco a blanco hueso en un frasco multidosis de vidrio ámbar a prueba de niños de 60 ml; viene en dos presentaciones:

- Kit de Inicio RADICAVA ORS (ciclo de tratamiento de 14 días), incluye dos (2) cajas interiores, cada una con un

(1) frasco de 735 mg/35 ml (dosis de 105 mg/5 ml), dos jeringas para administración oral y un adaptador de frasco.

- Kit RADICAVA ORS (ciclo de tratamiento de 10 días), incluye un (1) frasco de 1050 mg/50 ml (dosis de 105 mg/5 ml) con dos jeringas para administración oral y un adaptador de frasco.

Se suministran en cajas de cartón como se indica a continuación:

Unidad de Venta	Número de NDC	Configuración del Paquete
Kit de Inicio RADICAVA ORS	NDC 70510-2321-1	Caja de un (1) frasco de 35 ml (dosis de 105 mg/5 ml)
	NDC 70510-2321-2	Caja de dos (2) NDC 70510-2321-1
Kit RADICAVA ORS	NDC 70510-2322-1	Caja de un (1) frasco de 50 ml (dosis de 105 mg/5 ml)

16.2 Almacenamiento y Manipulación

RADICAVA

Almacene RADICAVA a un máximo de 25°C (77°F). Se permiten variaciones de 15°C a 30°C (59°F a 86°F) [consultar Temperatura Ambiente Controlada de USP]. Evite el contacto con la luz. Evite el contacto con la luz. Almacene en envase sobreenvuelto para protegerlo de la degradación del oxígeno hasta que sea momento de usarlo. El indicador de oxígeno se pondrá azul o morado si el oxígeno ha excedido los niveles aceptables. Una vez que abre el envase sobreenvuelto del paquete, úselo dentro de las 24 horas siguientes.

RADICAVA ORS

Farmacia

Almacene RADICAVA ORS refrigerado entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F) y evite el contacto con la luz. No congele. Almacene en posición vertical.

Paciente

Almacene RADICAVA ORS en posición vertical a temperatura ambiente, entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F). Evite el contacto con la luz.

Deséchelo 15 días después de haber abierto el frasco o, si no lo abrió, a los 30 días a partir de la fecha de envío indicada en la etiqueta de la caja de la farmacia, lo que suceda primero.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que lean el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para el Paciente e Instrucciones de Uso).

Reacciones de Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad [consultar [Advertencias y Precauciones \(5.1\)](#)].

Reacciones Alérgicas al Sulfito

Aconseje a los pacientes sobre la posible sensibilidad al sulfito. Informe a los pacientes que RADICAVA y RADICAVA ORS contienen bisulfito de sodio, el cual puede causar reacciones de tipo alérgicas, incluidos síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves, y que deben buscar atención médica inmediatamente si experimentan estos signos o síntomas [consultar [Advertencias y Precauciones \(5.2\)](#)].

Embarazo y Lactancia

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si pretenden quedar embarazadas durante el tratamiento con RADICAVA o RADICAVA ORS [*consultar [Uso en Poblaciones Específicas \(8.1\)](#)*].

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si desean amamantar o si están amamantando a un bebé [*consultar [Uso en Poblaciones Específicas \(8.2\)](#)*].

Administración de RADICAVA ORS

Aconseje a los pacientes que tomen RADICAVA ORS en las mañanas con el estómago vacío. Indíqueles a los pacientes que ayunen 8 horas antes de cada dosis si ingieren una comida rica en grasas, 4 horas antes de cada dosis si ingieren una comida baja en grasas o bien, 2 horas antes de cada dosis si ingieren un suplemento calórico [*consultar [Posología y Administración \(2.3\)](#) y [Farmacología Clínica \(12.3\)](#)*]. También indíqueles a los pacientes que no ingieran alimentos durante 1 hora después de cada dosis.

Si administra RADICAVA ORS por sonda de alimentación, aconseje a los cuidadores que usen una jeringa con punta de catéter y que enjuaguen la sonda con aproximadamente 1 onza (30 ml) de agua antes y después de usarla (*consultar [Instrucciones de Uso](#)*).

Comercializado y distribuido por:

Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc., filial estadounidense de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Jersey City, NJ 07310

RADICAVA y RADICAVA ORS son marcas comerciales registradas de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

© 2022 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Todos los derechos reservados.

Pub. 6/2022