

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

ANTIXAN®
Edaravona

GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de ANTIXAN® y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del edaravona.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

ANTIXAN®
Edaravona
Solución inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Indicaciones

ANTIXAN ® está indicado:

- Mejorar los síntomas neurológicos, los desórdenes en las actividades diarias y los desórdenes funcionales asociados con los accidentes isquémicos agudos.
- Inhibición en la progresión en los desórdenes funcionales en pacientes con esclerosis lateral amiotrofia (ELA)

Posología y Modo de administración

Mejoría de los síntomas neurológicos, desordenes de la actividad diaria y desordenes funcionales asociados con accidentes isquémicos agudos

La dosis usual en adultos es de una ampolla 30 mg de Edaravona diluido con el apropiado volumen de solución salina, administrada por vía intravenosa en 30 minutos dos veces por día, en la mañana y noche.

La administración de este producto deberá iniciarse dentro de las 24 horas del comienzo de la enfermedad, y la duración de la administración deberá ser durante 14 días.

Inhibición de la progresión de los desórdenes funcionales en pacientes con ELA.

La dosis usual en los adultos es de dos ampollas (60 mg de Edaravona) diluido en el volumen apropiado de solución salina, que se administra por vía intravenosa durante 60 minutos una vez por día.

Habitualmente la duración de la administración y suspensión de Edaravona es de 28 días y este ciclo se puede repetir. Este producto se debe infundir durante 14 días con un periodo de descanso de 14 días, lo que constituye el primer ciclo. A partir del segundo ciclo, este producto se infunde 10 de 14 días, seguido de un período de descanso de 14 días.

Uso en pacientes con accidente isquémico agudo

Se debe tener en cuenta que la duración del tratamiento puede disminuir de acuerdo a la condición clínica del paciente.

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: No fue establecida la seguridad y eficacia de edaravona en población pediátrica.

Uso en geriatría: De los estudios clínicos en pacientes con ELA, 53/184, tenían 65 o más años de edad y dos pacientes 75 o más años. No hubo diferencias en seguridad o efectividad cuando se compararon poblaciones, pero una mayor sensibilidad no puede ser descartada en este tipo de población.

Deterioro renal: No fue estudiado el efecto del deterioro renal sobre la farmacocinética de edaravona. Sin embargo, no es esperable que el deterioro renal afecte en forma significativa la exposición de edaravona. No es necesario un ajuste de dosis en este tipo de población.

Deterioro hepático: No fue estudiado el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética de edaravona. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático de leve a moderado. No hay una recomendación específica de la dosis en pacientes con deterioro hepático severo.

Advertencias y precauciones

Este producto debe ser administrado por un médico con experiencia en el tratamiento de estas situaciones clínicas (ELA y accidentes isquémico agudo) y que este bien informado de las características del producto.

La administración de **ANTIXAN®** debe ser realizada con precaución en las siguientes situaciones:

Pacientes con deterioro renal y/o deshidratación

Los pacientes con deterioro renal y/o deshidratación, pueden agravarse. Especialmente en los pacientes con una alta relación BUN/creatinina, antes de la administración, se han reportado desenlaces fatales.

Luego de la administración, se puede observar una agravación de la falla renal aguda, desórdenes hepáticos severos y/o coagulación cardiovascular diseminada, situaciones que pueden ser fatales.

También, se han reportado, casos serios de desarrollo de deterioro renal, deterioro hepático y/o desórdenes hematológicos.

Se recomienda el pedido de análisis de sangre para evaluar la función renal, hepática y hematológica, con la finalidad de detectar cambios tempranos en el BUN, creatinina, ASAT, ALAT, LDH, CPK y recuento de glóbulos rojos y recuento de plaquetas, antes o inmediatamente después de la administración, habida cuenta que los parámetros de laboratorio pueden estar alterados en la etapa temprana de la administración. Durante la administración, los análisis de sangre deben ser realizados en forma

frecuente. Si se detectan parámetros de laboratorio anormales y/o síntomas como oliguria, se debe discontinuar este producto inmediatamente y tomar las medidas terapéuticas apropiadas. También, se recomienda un cuidadoso monitoreo luego de la discontinuación del producto.

En aquellos pacientes con signos de deshidratación antes de la administración de Edaravona, que muestren una relación BUN/creatinina elevada u otros signos, deben ser cuidadosamente monitoreados sistémicamente durante la administración. Se han reportado casos fatales en este caso de pacientes.

La disminución de los valores de creatinina sérica secundario a atrofia muscular puede ocurrir en asociación con progresión de enfermedad en pacientes con ELA. De tal forma, se recomienda, que los valores de creatinina sean evaluados en forma lineal para detectar una tendencia al deterioro, más que evaluar una sola determinación. De la misma forma se deben evaluar los valores de BUN en el tiempo para detectar una tendencia de deterioro, ya que estos niveles pueden fluctuar de acuerdo a la cantidad de agua en el organismo.

En pacientes con atrofia muscular, los parámetros de función renal se deben evaluar, a pesar que no está afectado por la masa muscular, en forma periódica antes y durante el tratamiento solicitando la tasa de filtración glomerular (aclaramiento de creatinina) basándose en los valores séricos de cistatina C, el cálculo del aclaramiento de creatinina por recolección de orina, además de medidas como la medición de creatinina sérica y BUN.

Este producto debe suspenderse cuando ocurre insuficiencia renal durante la administración.

Pacientes con infecciones

La falla renal aguda o el deterioro renal puede ser agravado debido al deterioro de las condiciones sistémicas.

Se debe considerar cuidadosamente si continuar o no con la administración de este producto, cuando se administran antibióticos en forma concurrente para el tratamiento de infecciones. Si se decide continuar con la administración de Edaravona, se deben monitorear los parámetros de laboratorio en forma más frecuente.

En pacientes con infecciones o con deterioro severo de la conciencia, se han reportado casos fatales. Por lo tanto, la evaluación beneficio/riesgo debe ser realizada cuidadosamente en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático

Este tipo de pacientes pueden presentar agravamiento de su cuadro.

Pacientes con enfermedades cardíacas

La enfermedad cardíaca puede deteriorarse con el uso de Edaravona. También se puede presentar deterioro renal.

Pacientes con deterioro severo de la conciencia

Pacientes con escala de coma japonesa de ≥ 100 , en donde el paciente no se despierte pese a estimulaciones externas. Se han comunicado evoluciones fatales en este tipo de pacientes.

Pacientes ancianos

Se han comunicado evoluciones fatales en pacientes ancianos, por lo tanto este tipo de pacientes debe ser estrictamente monitoreado.

Otras precauciones

Se reportaron episodios de embolismo cerebral o hemorragia cerebral que ocurrieron durante o luego de la administración de este producto.

Se observó – en estudios en perros – que recibieron una infusión continua de Edaravona durante 28 días (dosis: 60 mg/kg/día), cambios sintomáticos, como uso limitado de las extremidades, marcha anormal y degeneración de la fibras nerviosas en los nervios periféricos y médula espinal (*dorsal funiculus*)

Interacciones medicamentosas

ANTIXAN® debe ser administrado con cuidado con las siguientes drogas.

| Droga | Signos, síntomas y tratamiento | Mecanismos y factores de riesgo |
|---|--|---|
| Antibióticos (cefazolina, cefotiam, piperacilina, etc.) | Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y se deben solicitar análisis de la función renal en forma periódica con el uso concomitante de antibióticos, ya que el deterioro renal puede agravarse. | Se desconoce el mecanismo. Como estos productos se eliminan principalmente por los riñones, el uso concomitante de antibióticos que se eliminan por vía renal aumentan la carga de los riñones. |

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este producto en las mujeres embarazadas.

No se recomienda la administración de **ANTIXAN®** a pacientes embarazadas o a mujeres que eventualmente se puedan embarazar.

Lactancia

Se debe prohibir la lactancia durante la administración de **ANTIXAN®**. Estudios en ratas demostraron que Edaravona se excreta por leche materna.

Reacciones adversas clínicamente significativas

Falla renal aguda (0,26%); síndrome nefrótico (0,02%)

Se deben solicitar análisis de función renal frecuentemente y los pacientes se deben monitorear constantemente, habida cuenta que estas dos situaciones (falla renal aguda y síndrome nefrótico) se pueden presentar. **ANTIXAN®**

debe ser discontinuado y se deben instaurar las medidas terapéuticas apropiadas, cuando se diagnostica una disminución de la función renal y/o síntomas de oliguria.

Hepatitis fulminante (se desconoce su incidencia), disfunción hepática (0,24%), ictericia (incidencia desconocida)

Se deben realizar análisis de la función hepática en forma frecuente y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, habida cuenta que pueden ocurrir hepatitis severa incluyendo hepatitis fulminante, disfunción hepática o ictericia con un significativo aumento de la ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, γ GT, LDH, bilirrubina. Este producto se debe discontinuar y se debe poner en marcha las medidas terapéuticas adecuadas cuando se detectan estas anormalidades.

Trombocitopenia (0,08%), granulocitopenia (incidencia desconocida)

Se deben solicitar los análisis de sangre pertinentes en forma periódica y los pacientes deben ser monitoreados en forma cuidadosa, habida cuenta que pueden ocurrir episodios de trombocitopenia y granulocitopenia. Este producto debe ser discontinuado y se deben tomar las medidas terapéuticas adecuadas cuando se detectan estas anormalidades.

Coagulación intravascular diseminada (0,08%)

Habida cuenta que la coagulación intravascular diseminada, puede ocurrir, se deben solicitar análisis hematológicos para evaluar esta situación. El producto debe ser discontinuado y se deben tomar las medidas terapéuticas apropiadas cuando se detectan anormalidades en los estudios hematológicos o síntomas sospechosos de coagulación intravascular diseminada.

Injuria pulmonar aguda (incidencia desconocida)

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, ya que la injuria pulmonar aguda puede ocurrir. Como signos y síntomas se pueden observar pirexia, tos, disnea y anormalidades en la placa radiográfica de tórax. El producto se debe discontinuar y se deberán tomar las medidas terapéuticas adecuadas, incluyendo la administración de corticoides, cuando se detectan síntomas de injuria pulmonar aguda.

Rabdomiólisis (incidencia desconocida)

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, habida cuenta que la rabdomiólisis puede ocurrir. Este producto debe ser discontinuado y se deben tomar las medidas terapéuticas adecuadas, sobre todo cuando se detectan episodios de mialgias, debilidad, aumento de la CPK y aumento en sangre y/u orina de mioglobina.

Reacción anafilactoide /shock (ambas, incidencia desconocida)

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, habida cuenta que episodios de shock y reacciones anafilactoides pueden ocurrir (urticaria, disminución de la presión arterial y disnea). Este producto debe ser

discontinuado y se deben tomar las medidas terapéuticas adecuadas cuando se detecten estas anomalías.

Ante cualquier duda, por favor comunicarse con el laboratorio Bioprofarma Bago S. A.

Teléfono: 011 4016-6200
Fax: 011 4016-6222
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Manuel Vilanova
Médico
Director Médico
Bioprofarma Bagó S. A.