

Zusammensetzung*Wirkstoffe*

Edaravone.

Hilfsstoffe

Natriumhydrogensulfit (E 222) 20 mg/100 ml, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Gesamtnatriumgehalt 340.8 mg/100 ml.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit*Infusionslösung*

1 Infusionsbeutel zu 100 ml enthält 30 mg Edaravone; 1 ml Infusionslösung enthält 0.3 mg Edaravone.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

RADICAVA wird zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) angewendet.

Dosierung/Anwendung*Allgemein Hinweise:*

Die Initiierung und Monitorisierung der Behandlung mit RADICAVA sollte in dafür spezialisierten Zentren von Ärzten mit Erfahrung mit der Behandlung von ALS-Patienten durchgeführt werden.

Die Behandlung mit RADICAVA darf nur initiiert werden, wenn eine klinisch gesicherte, eine klinisch wahrscheinliche oder eine «wahrscheinliche Labor/EMG-unterstützte ALS» vorliegt.

Die Wirksamkeit von RADICAVA wurde bisher nur bei Initiierung der Therapie in einer frühen Phase (Patienten können entweder noch arbeiten oder benötigen zumindest keine Hilfe bei der Bewältigung der Dinge des täglichen Lebens) gezeigt. Es gibt zwar Hinweise für die Wirksamkeit von RADICAVA bei Initiierung einer Therapie mit RADICAVA bei Patienten in einem fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung, diesbezügliche Daten sind jedoch insgesamt sehr limitiert.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Fortführung einer Therapie mit RADICAVA bei Patienten mit einer ausgeprägten respiratorischen Funktionsstörung (ungefährer Richtwert %FVC $\leq 50\%$) oder bei Patienten mit einer ausgeprägten funktionellen Verschlechterung unterstützen. Bei deutlicher allgemeiner und/oder pulmonaler Symptom-/Funktionsverschlechterung sollte daher das Absetzen von RADICAVA erwogen werden.

Dosierung

RADICAVA ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt.

Die empfohlene Dosis RADICAVA beträgt 60 mg und wird als intravenöse Infusion über einen 60-minütigen Zeitraum nach dem folgenden Schema verabreicht:

- Ein erster Behandlungszyklus von 14 Tagen mit täglicher Dosierung, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen.
- Darauf folgende Behandlungszyklen von 10 Tagen über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen

Anwendung

Die Verabreichung der 60 mg-Dosis der RADICAVA-Infusionslösung erfolgt durch die aufeinanderfolgende intravenöse Infusion von zwei Infusionsbeuteln à 30 mg/100 ml über insgesamt 60 Minuten (die Infusionsrate beträgt ca. 1 mg pro Minute [3,33 ml pro Minute]).

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Infusion sofort abgebrochen werden (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mässiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer leichten oder mässigen Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von RADICAVA wurden nicht untersucht; allerdings wird nicht erwartet, dass die Edaravone-Exposition bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m², welche keine Nierenersatztherapie benötigen, nennenswert beeinflusst wird. Bei Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, wurde die Pharmakokinetik von RADICAVA nicht untersucht, und die Anwendung von RADICAVA in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Von den 184 ALS-Patienten, denen in 3 placebokontrollierten klinischen Studien RADICAVA verabreicht wurde, waren insgesamt 53 Patienten 65 Jahre und älter, davon waren 2 Patienten 75 Jahre und älter. Es wurden zwar keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet, dennoch lässt sich eine höhere Empfindlichkeit bei einigen älteren Patienten nicht ausschliessen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RADICAVA bei Kindern und Jugendlichen ist nicht belegt.

Kontraindikationen

RADICAVA ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Edaravone oder eines seiner Bestandteile in der Krankengeschichte kontraindiziert. Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen aufgetreten (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen

In Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen von Edaravone wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötungen, Quaddeln und Erythema multiforme) sowie Fälle von Anaphylaxie (Urtikaria, niedriger Blutdruck und Dyspnoe) berichtet.

Die Patienten müssen sorgfältig im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet werden. Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist die Behandlung mit RADICAVA sofort abzusetzen, eine Standardbehandlung einzuleiten und der Patient zu überwachen, bis die Komplikation abgeklungen ist (siehe *Kontraindikationen*).

Allergische Reaktionen gegen Sulfid

RADICAVA enthält Natriumhydrogensulfid, ein Sulfid, das bei anfälligen Menschen allergische Reaktionen, einschliesslich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen), anaphylaktischer Symptome und lebensbedrohlicher oder weniger schwerwiegender Asthmaepisoden hervorrufen kann. Die Gesamtprävalenz der Sulfitempfindlichkeit in der Allgemeinbevölkerung ist nicht bekannt. Sulfitempfindlichkeit tritt häufiger bei Menschen mit Asthma auf.

Natrium.

Radicava enthält 340.8 mg Natrium pro 100 ml entsprechend 17% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels entspricht 34% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

RADICAVA gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

Interaktionen

Es ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Edaravone signifikant durch Hemmer von CYP-Enzymen, UGT oder wichtigen Transportern beeinträchtigt wird.

In-vitro-Studien haben ergeben, dass nicht zu erwarten ist, dass Edaravone und seine Metaboliten in klinischen Dosierungen beim Menschen zu einer signifikanten Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), UGT1A1, UGT2B7 oder Transporter (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 und OCT2) führen. Es wird nicht erwartet, dass Edaravone und seine Metaboliten auf dem klinischen Dosierungsniveau von RADICAVA eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 hervorrufen.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Über das mit der Anwendung von RADICAVA bei Schwangeren verbundene Entwicklungsrisiko liegen nur unzureichende Daten vor.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde keine Teratogenität beobachtet. Jedoch wurden nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung (erhöhte Mortalität, verringertes Wachstum, verzögerte

sexuelle Entwicklung und Verhaltensveränderungen) beobachtet (siehe *Präklinische Daten*).

RADICAVA sollte während der Schwangerschaft, bei stillenden Müttern oder bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, die keine sichere Verhütungsmethode benutzen, nicht angewendet werden; es sei denn es ist klar notwendig.

Stillzeit

Es existieren keine klinischen Daten zur Konzentration von Edaravone oder seiner Metaboliten in der Muttermilch. Edaravone und seine Metaboliten wurden in die Milch von Ratten ausgeschieden (siehe *Präklinische Daten*).

Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und Gesundheit des Kindes muss gegen den klinischen Bedarf der Mutter an RADICAVA abgewogen werden. Mögliche potenzielle unerwünschte Wirkungen von RADICAVA auf das Kind, stellen eine potentielle Gefahr für das Kind dar.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über einen potentiellen Effekt von RADICAVA auf die Fertilität vor. In tierexperimentellen Fertilitätsstudien wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität bei weiblichen Ratten (Unterbrechung des Östruszyklus und Paarungsverhalten) beobachtet, nicht jedoch bei Männchen (siehe *Präklinische Daten*).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Edaravone hat keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelreaktionen aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose wird unter Anwendung der folgenden Standardkategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen, die bei der mit RADICAVA behandelten Patienten auftraten, waren Kontusion (15%), Gehstörungen (13%) und Kopfschmerzen (10%).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufig: Tinea-Infektion.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfweh.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Ateminsuffizienz, Atemwegserkrankungen, Hypoxie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Häufig: Ekzem, Dermatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Glykosurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Gehstörungen (13%).

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Sehr häufig: Kontusion (15%).

Die Häufigkeitsangaben zu Tinea-Infektion, Kopfweh, Ateminsuffizienz/Atemwegserkrankungen, Hypoxie, Ekzem, Dermatitis basieren jeweils auf einer Gruppe ähnlicher bevorzugter Begriffe.

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

In Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen von Edaravone wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötungen, Quaddeln und Erythema multiforme) sowie Fälle von Anaphylaxie (Urtikaria, niedriger Blutdruck und Dyspnoe) berichtet.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System)

anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es stehen keine klinischen Informationen hinsichtlich Überdosierungen zur Verfügung. Wenn es zu einer Überdosierung kommt, wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung empfohlen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N07XX14 Edaravone

Wirkungsmechanismus

RADICAVA ist ein freier Radikalfänger mit möglicher neuroprotektiver Wirkung.

Pharmakodynamik

Der Mechanismus, über den RADICAVA seine therapeutische Wirkung bei ALS-Patienten ausübt, ist unbekannt.

Klinische Wirkung auf das QT/QTc-Intervall

In einer randomisierten, einfachblinden, placebokontrollierten Dreifach-Crossover-Studie, wurde die Wirkung von therapeutischen und suprathérapeutischen Dosen von Edaravone auf das QT/QTc-Intervall untersucht.

Dabei erhielten 27 gesunde männliche Probanden über 60 Minuten unter Nüchtern-Bedingungen jeweils eine einzige i.v. Infusion von 60 mg (therapeutische Dosis), 300 mg (suprathérapeutische Dosis) oder 0,9%ige (w/v) Kochsalzlösung (Placebo).

Primärer Endpunkt war der Zusammenhang zwischen der Änderung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls QTcF gegenüber dem Ausgangswert (Δ QTcF), mit Bereinigung um den unter Placebo erhobenen Vergleichswert (Placebo-bereinigte QTcF-Änderung gegenüber dem Ausgangswert [$\Delta\Delta$ QTcF]) und der Edaravone-Konzentration.

Die Studie zeigte, dass es keine statistisch signifikante Veränderung der QTcF nach der Verabreichung von Edaravone gab, und kam zu dem Schluss, dass Edaravone bei einer Dosis, die das Fünffache der empfohlenen therapeutischen Dosis betrug, keine klinisch relevante Wirkung auf die Verlängerung der QTcF hatte.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von RADICAVA zur Behandlung von ALS wurde in einer 6-monatigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie an japanischen ALS-Patienten untersucht, die selbständig lebten und die folgenden Kriterien erfüllten:

Die Funktionsfähigkeit für die meisten Aktivitäten war noch erhalten (definiert als Punktzahl von 2 Punkten oder mehr bei jeder einzelnen Frage auf der ALS-Schweregradskala [ALSFRS-R])

Normale Atemfunktion (definiert als vorhergesagte forcierte expiratorische Vitalkapazität in Prozent [%FVC] ≥ 80 %)

Definitive oder wahrscheinliche ALS basierend auf den revidierten „El-Escorial-Kriterien“

Krankheitsdauer von ≤ 2 Jahren

In die Studie wurden 69 Patienten im Edaravone-Arm und 68 im Placebo-Arm eingeschlossen. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar und in jeder Gruppe wurden über 90 % der Patienten mit Riluzol behandelt.

Edaravone wurde nach dem folgenden Plan als intravenöse Infusion von 60 mg über einen 60-minütigen Zeitraum verabreicht:

Ein erster Behandlungszyklus von 14 Tagen mit täglicher Dosisgabe, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen (Zyklus 1)

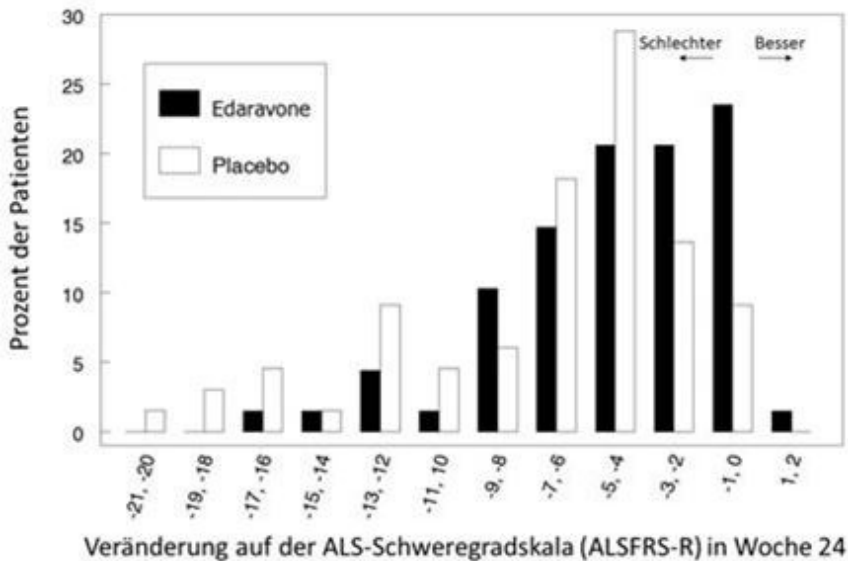
Darauffolgende Behandlungszyklen von 10 Tagen über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen (Zyklen 2–6)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bestand im Vergleich der Behandlungsarme in Bezug auf die Veränderungen der Gesamtpunktzahl auf der ALS-Schweregrad-Skala (ALSFRS-R) zwischen dem Ausgangswert und Woche 24. Der Rückgang der Gesamtpunktzahl auf der ALS-Schweregrad-Skala (ALSFRS-R) gegenüber dem Ausgangswert war signifikant geringer bei den mit RADICAVA behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (siehe *Tabelle 1*). Die Verteilung der Veränderung der Punktzahl auf der ALS-Schweregrad-Skala (ALSFRS-R) zwischen dem Ausgangswert und Woche 24 bezogen auf den jeweiligen Patientenanteil ist in *Abbildung 1* dargestellt.

Tabelle 1: Analyse der Veränderung bei den Punktzahlen auf der ALSFRS-R zwischen dem Ausgangswert und Woche 24

Behandlung	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert KQ-Mittelwert \pm SE (95%-CI)	Behandlungsunterschied (RADICAVA – Placebo [95%-CI])	p-Wert
RADICAVA 60 mg	-5,01 \pm 0,64	2,49 (0,99, 3,98)	0,0013
Placebo	-7,50 \pm 0,66		

Abbildung 1: Verteilung der Veränderung der Punktzahl auf der ALS-Schweregrad-Skala (ALSFRS-R) zwischen dem Ausgangswert und Woche 24



Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die Veränderungen der %FVC zwischen Baseline und Woche 24 betrugen -15,6% unter RADICAVA und -20,4% unter Placebo (abnehmende Prozentwerte bedeuten eine Verschlechterung der FVC).

Skala zur Beurteilung der Lebensqualität (ALSAQ-40)

RADICAVA bewirkte eine signifikante Reduktion der Verschlechterung der mithilfe der ALSAQ-40-Skala gemessenen Lebensqualität (QoL). Die Punktzahl veränderte sich von Baseline bis Woche 24 um 17,3 Punkte unter RADICAVA und um 26,0 Punkte unter Placebo (ansteigende Punktzahlen bedeuten eine Verschlechterung der QoL).

Modifizierte Norris-Skala (Total)

RADICAVA bewirkte eine signifikante Reduktion der Verschlechterung der mithilfe der modifizierten Norris-Skala gemessenen Funktionen von Baseline bis Woche 24, wobei die Veränderung unter RADICAVA -15,9 Punkte und unter Placebo -20,8 Punkte betrug (abnehmende Punktzahlen bedeuten eine Funktionsverschlechterung).

Griffstärke und Kneifstärke

Auf Griffstärke und Kneifstärke wurden für RADICAVA keine Wirkungen beobachtet.

Pharmakokinetik

Absorption

RADICAVA wird als IV-Infusion verabreicht. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Edoxone wurde am Ende der Infusion erreicht (60 mg Edoxone über 60 min). Eine Tendenz zu einem überproportional höheren Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und C_{max} von Edoxone war zu erkennen. Bei der Verabreichung von Mehrfachdosen kumuliert Edoxone nicht im Plasma.

Distribution

Edoxone bindet an humane Serumproteine (92 %), hauptsächlich an Albumin, ohne

Konzentrationsabhängigkeit im Bereich von 0,1 bis 50 Mikromol/l.

Metabolismus

Edaravone wird zu einem Sulfatkonjugat und einem Glucuronid-Konjugat metabolisiert, die nicht pharmakologisch aktiv sind. An der Glucuronid-Konjugation von Edaravone sind mehrere Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-Isoformen (UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 und UGT2B17) in Leber und Niere beteiligt. Im menschlichen Plasma wird Edaravone hauptsächlich als das Sulfatkonjugat nachgewiesen, das Annahmen zufolge von Sulfotransferasen gebildet wird.

Elimination

Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit von Edaravone beträgt 4,5 bis 6 Stunden. In Studien an gesunden Freiwilligen japanischer und kaukasischer Herkunft wurde Edaravone hauptsächlich über den Urin in seiner Glucuronid-Konjugatform ausgeschieden (70–90 % der Dosis). Etwa 5–10 % wurden im Urin als Sulfatkonjugat wiederaufgefunden und lediglich maximal 1 % der Dosis wurde im Urin in unveränderter Form wiederaufgefunden. In-vitro-Studien legen nahe, dass das Sulfatkonjugat von Edaravone wieder zu Edaravone hydrolysiert wird, das dann in der menschlichen Niere in das Glucuronid-Konjugat umgewandelt wird, bevor es über den Urin ausgeschieden wird.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Edaravone wurde in einer Studie an 22 Probanden mit leichter bis mässiger Leberfunktionsstörung und in einer Studie an 12 Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

In beiden Studien gab es lediglich geringfügige bis keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die systemische Exposition von Edaravone und seinen als Metaboliten anfallenden Sulfatkonjugaten im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion.

Die geometrischen Mittelwerte der kleinsten Quadrate (LS-Mittelwert) der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Null bis unendlich mit Extrapolation der terminalen Phase ($AUC_{0-\infty}$) nach Verabreichung von unverändertem Edaravone waren bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung 1,20 und 1,07-fach grösser, bei Probanden mit mässiger Leberfunktionsstörung 1,24 und 1,14-fach grösser und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung 1,20 und 1,19 grösser als bei Probanden mit normaler Leberfunktion.

Die geometrischen LS-Mittelwerte von C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von inaktiven Sulfatkonjugaten waren 1,16 und 1,26-mal grösser bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung und 0,96 und 1,31-mal grösser bei Probanden mit mässiger Leberfunktionsstörung und 0,99 und 1,58-mal grösser bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion.

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Edaravone wurde als so gering eingestuft, dass bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Dosierung/Anwendung – Patienten mit Leberfunktionsstörungen).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Edaravone wurde bei Probanden mit leichter bis mässiger Nierenfunktionsstörung untersucht.

Es gab lediglich eine geringfügige bis keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die systemischen Expositionen von Edaravone und seinen als Metaboliten anfallenden Sulfatkonjugaten nach einer einmaligen 30 mg IV-Infusion bei Probanden mit eGFR 30-89 mL/min/1,73m² im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Bei erhöhtem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung zeigte der Mittelwert $t_{1/2}$ des unveränderten Edaravons eine Tendenz zur Prolongation.

Nach einmaliger i.v. Infusion von 30 mg Edaravone über 60 Minuten bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung, mässiger Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion waren die mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von unverändertem Edaravone bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60-89mL/min/1.73m²) um den Faktor 1,15 bzw. 1,20 grösser als bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion und bei den Probanden mit mässiger Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-59mL/min /1.73m²) um den Faktor 1,25 bzw. 1,29 grösser als bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Die mittlere C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ des Sulfatkonjugats waren bei den Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung um den Faktor 1,41 bzw. 1,50 grösser als bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion und bei den Probanden mit mässiger Nierenfunktionsstörung um den Faktor 1,41 bzw. 1,97 grösser als bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die Zunahme der Sulfatkonjugat-Exposition wurde als gering und klinisch nicht relevant eingestuft.

Es wurde angenommen, dass es keinen klinisch signifikanten Effekt bei einer leichten bis mässigen Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Edaravone gibt (siehe Dosierung/Anwendung bei

speziellen Patientengruppen – Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Ältere Patienten

Es wurden keine altersbedingten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Edaravone nachgewiesen (siehe *Dosierung /Anwendung bei speziellen Patientengruppen*).

Männliche und weibliche Patienten

Es wurde keine Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Edaravone nachgewiesen.

Ethnische Zugehörigkeit

Zwischen den japanischen und kaukasischen Probanden wurden keine durch die ethnische Zugehörigkeit bedingten signifikanten Unterschiede bei C_{max} und AUC nachgewiesen.

Präklinische Daten

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen präklinischen Daten keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Studien zur Toxizität bei Mehrfachdosierung (Behandlungsschema vergleichbar mit demjenigen der klinischen Anwendung) mit Ratten und Hunden von einer Dauer von bis zu 26 Wochen offenbarten das ZNS (Sedierung, Hypoaktivitäten) und das Hämatopoetischen System (regenerative Anämie) als Zielorgan. Die Befunde waren vorübergehend bzw. reversibel nach einer Regenerationsperiode. Die Exposition mit Edaravone bei Tieren in Toxizitätsstudien war im Allgemeinen höher verglichen mit derjenigen, die bei Patienten beobachtet wurde, die RADICAVA in der empfohlenen Dosierung/Anwendung erhielten.

Die Sicherheitsmargen betragen ungefähr das 3,6-fache für die AUC_{24h} und das 39-fache für die C_0 bei Ratten sowie das 83-fache für die AUC_{24h} und das 331-fache für die C_0 bei Hunden.

Neurotoxizität wurde nur nach 24-stündiger i.v. Dauerinfusion bei Hunden und Affen beobachtet, hingegen nicht bei Ratten. Neurotoxikologische Befunde wurden bei Hunden, welche eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Edaravone aufweisen als Affen, nicht beobachtet, wenn Edaravone intermittierend verabreicht wurde (Bolusinjektion und 2-stündige kontinuierliche i.v. Infusion), was der Art der Anwendung beim Menschen vergleichbar ist (60 mg/60 min i.v. Verabreichung). In der 28-tägigen Studie an Hunden, denen Edaravone als 24-stündige i.v. Dauerinfusion verabreicht wurde – also eine Art der Anwendung, die sich von der bei ALS vorgesehenen klinischen Anwendung unterscheidet – bestand für die AUC_{24h} eine 15-fache und für die C_{ss} eine 0,7-fache Sicherheitsmarge.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Die intravenöse Verabreichung von Edaravone (0, 3, 20 oder 200 mg/kg) vor und während der Paarung an Männchen und an Weibchen bis zum 7. Gestationstag hatte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Allerdings wurde bei den höchsten untersuchten Dosen eine Unterbrechung des Östruszyklus und des Paarungsverhaltens beobachtet. Bei den niedrigeren Dosen (≤ 20 mg/kg/Tag 120 mg/m²), die bis zum 3-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis von 60 mg auf Basis der Körperoberfläche (37 mg/m²) entsprechen, wurde keine Wirkung auf die Reproduktionsfunktion beobachtet.

Entwicklungstoxizität

In Tierstudien hat die Verabreichung von Edaravone an trächtigen Ratten und Kaninchen in klinisch relevanten Dosen zu einer Reproduktionstoxizität geführt. Die meisten dieser Wirkungen traten bei Dosen auf, die auch mit einer maternalen Toxizität verbunden waren.

Es wurden keine toxikokinetischen Analysen in den Studien zur Reproduktion durchgeführt; somit wurde die Sicherheitsmarge basierend auf der Körperoberfläche ermittelt.

Bei Ratten führte die intravenöse Gabe von Edaravone (0, 3, 30 oder 300 mg/kg/Tag) während des Zeitraums der Organogenese in allen Dosierungen zu einem verringerten Fetalgewicht. Das Gewicht der Jungtiere, die auf natürliche Weise geboren wurden, war bei der an das Muttertier verabreichten höchsten untersuchten Dosis reduziert. Auch maternale Toxizität wurde bei der mittleren und höchsten untersuchten Dosis beobachtet. Bei den Jungtieren wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Reproduktionsfunktion nachgewiesen. Es wurde keine Dosis ermittelt, bei der keine embryofetale Entwicklungstoxizität auftrat. Die niedrige Dosis (3 mg/kg/Tag ≈ 18 mg/m²) liegt 0,5-fach unterhalb der beim Menschen empfohlenen Dosis von 60 mg auf Basis der Körperoberfläche (37 mg/m²).

Bei Kaninchen führte die intravenöse Gabe von Edaravone (0, 3, 20 oder 100 mg/kg/Tag) während des Zeitraums der Organogenese bei der höchsten untersuchten Dosis zu embryofetalem Tod, der mit

maternalen Toxizität assoziiert war. Die höhere Dosis, bei der keine embryofetale Entwicklungstoxizität auftrat, beträgt ungefähr das 6-fache der beim Menschen empfohlenen Dosis auf Basis der Körperoberfläche (mg/m²).

Die Wirkung von Edaravone (0, 3, 20 oder 200 mg/kg/Tag) auf Jungtiere wurde durch intravenöse Injektion an Ratten zwischen dem 17. Gestationstag und Laktation in zwei Studien beurteilt. In der ersten Studie wurde bei der höchsten Dosis eine Mortalität der Jungtiere beobachtet und bei der mittleren und höchsten Dosis wurde eine erhöhte Aktivität beobachtet. In der zweiten Studie gab es bei der höchsten untersuchten Dosis eine Zunahme an Totgeburten, Mortalität bei Jungtieren und verzögerter körperlicher Entwicklung (Vaginalöffnung).

Die Reproduktionsfunktion der Jungtiere wurde in keiner der beiden Studien beeinflusst. Maternale Toxizität war in beiden Studien bei allen ausser der niedrigsten untersuchten Dosis zu beobachten. Die Dosis, bei der keine Entwicklungstoxizität auftritt (3 mg/kg/Tag ≈ 18 mg/m²), ist 0,5-fach geringer als die beim Menschen empfohlene Dosis auf Basis der Körperoberfläche (37 mg/m²).

Laktation

Edaravone und seine Metaboliten werden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Es dürfen keine anderen Medikamente in den Infusionsbeutel injiziert oder mit RADICAVA vermischt werden.

RADICAVA-Infusionslösung darf nicht über dieselbe intravenöse Leitung wie Zubereitungen für eine parenterale Ernährung und/oder mit Aminosäureinfusionen verabreicht werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Unter 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

In der Umverpackung aufbewahren, um das Produkt bis zu seiner Anwendung vor oxidativem Abbau zu schützen. Jeder Beutel ist in einer Sekundärverpackung verpackt. Die Sekundärverpackung enthält einen Sauerstoffabsorber und einen Sauerstoffindikator. Bei korrekter Sauerstoffkonzentration ist die Farbe des Sauerstoffindikators pink. Der Sauerstoffindikator verfärbt sich blau oder violett, wenn der Sauerstoff die zulässigen Werte überschritten hat.

Hinweise für die Handhabung

Vor der Verabreichung ist zu überprüfen, ob die Lösung klar und der Behälter intakt ist.

Zulassungsnummer

66492 (Swissmedic)

Packungen

30 mg/100 ml (0,3 mg/ml) Infusionsbeutel; 2 Beutel pro Karton [B]

Zulassungsinhaber

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Düsseldorf, Zweigniederlassung Zürich, 8001 Zürich

Stand der Information

August 2022