



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3377-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 4 de Mayo de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000282-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000282-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EDARANOVAG y nombre/s genérico/s EDARAVONA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma GOBBI NOVAG S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF / 0 - 18/02/2022 12:44:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 18/02/2022 12:44:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/02/2022 12:44:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/02/2022 12:44:33.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GOBBI NOVAG S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 31/03/2022 18:16:22 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 31/03/2022 18:16:22 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000282-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.04 14:04:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

INFORMACION PARA EL PACIENTE

EDARANOVAG

EDARAVONA 30 mg / 20 ml

Solución Inyectable para Infusión

Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea esta guía de EDARANOVAG detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1- ¿Qué es EDARANOVAG y para que se utiliza?

EDARANOVAG es un medicamento que contiene un principio activo denominado Edaravona.

¿Para qué se utiliza EDARANOVAG?

EDARANOVAG se utiliza para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas y no podrá exceder los 14 días.

EDARANOVAG se utiliza para inhibir la progresión del trastorno funcional en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

¿Cómo actúa EDARANOVAG?

EDARANOVAG evita el daño de las células cerebrales al captar los radicales libres, sustancias perjudiciales que se producen durante el ACV. De esta manera, limitaría el

desarrollo y progresión de la lesión cerebral. En ELA, EDARANOVAG evita la progresión de la enfermedad al evitar el daño oxidativo a las células nerviosas.

2- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar EDARANOVAG?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico.

No tome EDARANOVAG:

- Si es alérgico a Edaravona o a otro componente de este medicamento (incluidos en la sección 7). Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico.
- Si tiene insuficiencia renal, dado que la condición se puede agravar.

Antes que le administren EDARANOVAG informe a su médico sus antecedentes médicos incluyendo:

- Si es alérgico a otros medicamentos.
- Si está **embarazada** o planea estarlo.
- Si está **amamantando**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a recibir EDARANOVAG ya que puede empeorar su condición y en algunos casos ser fatal:

- Si tiene **problemas renales** (como insuficiencia renal).
- Si presenta **deshidratación**.
- Si presenta alguna **infección**.
- Si tiene **problemas hepáticos**.
- Si presenta algún **trastorno de coagulación** (como síndrome de coagulación intravascular diseminada o CID).
- Si presenta **alteraciones en los análisis de laboratorio**.
- Si anteriormente tuvo otros **ACV**.
- Si presenta **trastornos cardiacos**.
- Si tiene antecedentes de **alteraciones agudas de la conciencia** (pérdida de conocimiento, somnolencia).

Se requiere vigilancia permanente durante la administración de EDARANOVAG.

Su médico le realizara análisis de sangre y exámenes físicos periódicamente durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo.

Pacientes de edad avanzada

Se requiere especial atención ya que se han informado cuadros fatales durante el tratamiento con EDARANOVAG en estos pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad del tratamiento EDARANOVAG en estos pacientes.



Otros medicamentos y EDARANOVAG

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento prescrito o de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas.

Si está tomando antibióticos por alguna infección (cefazolina, cefotian, piperacilina), su médico le realizara controles de su función renal.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de EDARANOVAG durante el **embarazo** ya que se desconoce si puede dañar al feto. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EDARANOVAG. Se desconoce si EDARANOVAG pasa a la leche materna. Informe a su médico si está en período de lactancia, el evaluará los riesgos y le indicará si debe iniciar el tratamiento con EDARANOVAG o amamantar.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, infórmeselo a su médico antes de utilizar este medicamento.

3- ¿Cómo administrar EDARANOVAG?

EDARANOVAG debe ser administrado bajo supervisión de un médico con experiencia en Accidente Cerebrovascular y/o en Esclerosis Lateral Amiotrófica y en el uso del medicamento.

Su médico le indicara con qué frecuencia le administraran EDARANOVAG.

Su médico lo controlara estrictamente durante el tratamiento con EDARANOVAG.

4- ¿Cuáles son los posibles eventos adversos de EDARANOVAG?

Al igual que todos los medicamentos, EDARANOVAG puede presentar eventos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Los efectos adversos ($\geq 0,1\%$ - $>5\%$) son:

- Sarpullido, urticaria.
- Fiebre, tos, falta de aire.

Disminución de eritrocitos, aumento de glóbulos blancos (leucocitosis), disminución de glóbulos blancos (leucopenia), disminución de hematocrito, disminución de la hemoglobina, aumento de las plaquetas, disminución de las plaquetas (trombocitopenia), aumento de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina total, urobilinógeno positivo, aumento de ácido úrico sérico, aumento de creatinina, colesterol sérico, aumento de triglicéridos, disminución de proteínas en sangre, aumento de la enzima muscular CPK, bajos niveles de CPK, disminución de potasio sérico, aumento de potasio sérico, presencia de glucosa en orina.

- Insuficiencia renal.
- Insomnio.

Los efectos adversos (>0,1%) son:

- Enrojecimiento, edema, prurito.
- Sarpullido, enrojecimiento de la piel y/o hinchazón en el sitio de administración.
- Aumento de bilirrubina en orina, niveles bajos de ácido úrico sérico, colesterol sérico bajo, niveles bajos de calcio en sangre.
- Náuseas, vómitos.
- Sofocos, aumento de tensión arterial, cefalea.

Los efectos adversos (frecuencia desconocida) son:

- Eritema.
- Poliuria.

Los efectos adversos graves (frecuencia desconocida) son:

- Hepatitis fulminante.
- Trastorno en la coagulación de la sangre (Síndrome de coagulación intravascular diseminada).
- Lesión pulmonar aguda.
- Destrucción de tejido muscular (rabdomiólisis).
- Reacción alérgica severa con riesgo de vida (shock anafiláctico).

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con EDARANOVAG que pueden desarrollarse al finalizar la administración. Si presenta alguno de los siguientes síntomas, informa a su médico inmediatamente:

- Urticaria.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Sonido silbante durante la respiración (sibilancias).
- Picazón.
- Hinchazón de labios, lengua y/o cara.
- Mareos.
- Desmayos.

Alergia a sulfito

EDARANOVAG contiene bisulfito de sodio. Los sulfitos pueden causar un tipo de reacción alérgica que puede ser seria y poner en riesgo la vida. El bisulfito de sodio puede también provocar reacciones alérgicas menos severas, como episodios de asma. La sensibilidad al bisulfito es más frecuente en personas con antecedentes de asma. Si presenta alguno de los siguientes síntomas de hipersensibilidad descriptos previamente o una crisis asmática (en personas con asma) informe a su médico inmediatamente. Su médico lo controlará estrictamente durante el tratamiento con EDARANOVAG para manejar los signos y síntomas de eventos adversos severos que se puedan desarrollar.

Comunicación de eventos adversos

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto.

O bien, si experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentre incluida en este prospecto, puede notificarla:

A través del "SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT"

Ingresando al sitio web: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

Comunicándose con "ANMAT RESPONDE" al teléfono gratuito: 0800-333-1234

A través de los canales de contacto de GOBBI NOVAG S.A.:

Ingresando al sitio web: <https://www.gobbinovag.com/farmacovigilancia.php#a>

Comunicándose al teléfono gratuito: 0800-333-1752

Correo electrónico: farmacovigilancia@gobbinovag.com

5- Sobredosificación de EDARANOVAG

Ante la eventualidad de una sobredosificación su médico podrá comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962.6666/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455

1- Conservación de EDARANOVAG

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar entre 20°C y 25 °C.

Las soluciones preparadas para Infusión intravenosa son estables por hasta 24 hs. a temperatura ambiente hasta 25°C cuando son preparadas en condiciones asépticas en solución fisiológica contenida en bolsas de polipropileno. No utilizar las soluciones diluidas una vez transcurridas las 24 hs. de la preparación.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

2- Información adicional de EDARANOVAG

Composición de EDARANOVAG

EL PRINCIPIO ACTIVO ES Edaravona. Cada ampolla contiene 30 mg de Edaravona. Los excipientes son: Cisteína clorhidrato, bisulfito de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Presentación de EDARANOVAG: Edaravona 30 mg: envase conteniendo 1, 5, 10, 25 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE) ampollas conteniendo 20 ml de solución.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

Director Técnico:

Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N. N°: 15.020

Fabricado por:

Gobbi Novag S.A.

Fabián Onsari 498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

www.gobbinovag.com

Industria Argentina

Revisión: FEBRERO 2022



firma Digital

DOMINGUEZ Martin Cesar



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

EDARANOVAG

EDARAVONA 30 mg / 20 ml

Solución Inyectable para Infusión

Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla de EDARANOVAG - Edaravona 30 mg/20 ml - solución inyectable para infusión intravenosa contiene:

Edaravona	30 mg
Cisteína Clorhidrato	10 mg
Bisulfito de sodio	20 mg
Ácido Clorhídrico c.s.p. pH	3,0 – 4,5
Hidróxido de Sodio c.s.p. pH	3,0 – 4,5
Agua para inyectables c.s.p.	20 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Clasificación ATC: N07XX14.

Otras drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central.

INDICACIONES:

EDARANOVAG está indicado para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas (*) y no podrá exceder los 14 días.

EDARANOVAG está indicado para inhibir la progresión del trastorno funcional en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

ACCION FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción

Los radicales libres, como hidroxilo (-OH), desempeñan un papel importante en el desarrollo del trastorno vascular cerebral causado por isquemia. Durante la isquemia o la perfusión isquémica, la hiperactividad del sistema metabólico del ácido araquidónico



provoca un aumento de los radicales libres, los cuales llevan a la injuria cerebral isquémica que se manifiesta como edema, infarto y muerte celular.

Edaravona evita el daño oxidativo de las células cerebrales (células endoteliales vasculares, neuronas) ya que capta los radicales libres e inhibe la oxidación fosfolipídica. De esta manera, en ACVI Agudo, limitaría el desarrollo y la progresión o exacerbación del trastorno vascular cerebral isquémico como edema cerebral, infarto cerebral, déficits neurológicos y muerte neuronal retardada. En ELA, Edaravona evita la progresión de la enfermedad al evitar el daño oxidativo a las células nerviosas, ya que, aunque se desconoce la etiología del desarrollo y progreso de ELA, se sugiere una posible participación del estrés oxidativo causado por radicales libres.

Efectos en ACVI Agudo

Efecto neuroprotector

El N-acetil aspartato (NAA) es un marcador específico de viabilidad neuronal que disminuye gradualmente desde el inicio del ACVI y es apenas detectado en el tejido lesionado luego de 24 horas. Después de la administración de Edaravona a pacientes con ACVI Agudo, se determinó NAA por ¹H-RMN (espectroscopía de resonancia magnética), observándose que el NAA estaba retenido en forma significativa en el centro de la lesión del infarto al día 28 del inicio del evento en comparación con el grupo de control.

Efecto inhibidor de la reducción en el flujo sanguíneo regional de la penumbra isquémica

Después de la administración de Edaravona a 8 pacientes con ACVI Agudo, se evidenció mediante ¹³⁵Xe-SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único) un efecto inhibitorio sobre la reducción del flujo sanguíneo en el área de penumbra isquémica en 5 pacientes que habían mostrado mejoría en los resultados funcionales (escala modificada de Rankin).

Efecto cerebroprotector en un modelo de isquemia cerebral

Efecto inhibidor de edema cerebral y Accidente Cerebrovascular Isquémico; y de alivio de los déficits neurológicos

En un modelo de trastorno vascular cerebral isquémico en ratas, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg después de la aparición de isquemia o perfusión isquémica suprimió la progresión del edema cerebral y del ACVI, y remitió los déficits neurológicos.

Efecto inhibidor de la muerte neuronal retardada

En un modelo de reperfusión isquémica del cerebro anterior en rata, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg inmediatamente después de la perfusión isquémica inhibió la muerte neuronal retardada.

Efecto captador de radicales libres

Efecto captador de radicales libres y efecto inhibidor contra la peroxidación lipídica (in vitro)

Edaravona demostró captar radicales hidroxilos. En un homogeneizado de cerebro, Edaravona inhibió en forma dosis dependiente la peroxidación del ácido linoleico y lipídica causadas por el radical hidroxilo. Además, inhibió la peroxidación lipídica de la membrana fosfolipídica artificial liposomal mediada por radicales peróxido solubles en agua y grasa.

Efecto captador de radicales libres en un modelo de isquemia cerebral

En un modelo de isquemia cerebral en ratas, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg mostro un efecto protector cerebral al inhibir el aumento del radical hidroxilo en la penumbra isquémica y en la región reperfundida de la isquemia.

Efecto inhibidor de la lesión de células endoteliales vasculares causada por radicales libres (in vitro)

Edaravona (1µM o más) inhibió la lesión de las células endoteliales vasculares cultivadas in vitro causada por 15-HPETE (ácido hidroperoxieicosatetraenoico)

Estudios no clínicos relacionados con ELA

En un estudio en ratas transgénicas con superóxido dismutasa mutante (conocida como causa ELA familiar), se administró Edaravona a dosis de 3 mg/kg/h por vía intravenosa durante 1 hora por 2 días, seguidos de interrupción de la administración durante 2 días como un ciclo y se repitió dicho ciclo hasta pérdida del reflejo de corrección. El resultado mostró un efecto inhibidor significativo en la reducción del ángulo en ratas hembras en una prueba de plano inclinado para evaluación de la función motora en extremidades.

Eficacia clínica y seguridad

Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo

En un estudio clínico doble ciego, controlado por placebo, en pacientes con ACVI Agudo dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad (*), se evidenció en el grupo de Edaravona mejoría en los síntomas neurológicos y del deterioro de las actividades de la vida diaria. La tasa de mejoría para la calificación de mejoría global final fue 32,8% (IC 95%: 26,6-69,7%). En la **Tabla 1** figura la tasa de mejoría global final en todos los pacientes y en el grupo tratado dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad.

Tabla 1: Tasa de mejoría global final

	Grupo Edaravona	Grupo placebo
Pacientes tratados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad	64,8% (81/125)	32,0% 40/125



	pacientes)	pacientes)
Pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad	73,8% (31/42 pacientes)	25,6% (10/39 pacientes)

Además, la prueba de suma de rangos mostró una diferencia significativa en el pronóstico funcional (escala de Rankin modificada) evaluado en todos los pacientes al alta hospitalaria dentro de los 3 meses (a los 3 meses si permanecía hospitalizado) donde un grupo de Edaravona supero al de placebo en la tasa de “ningún síntoma” [grupo de Edaravona: 22,3% (27/121 pacientes), grupo de placebo: 10% (12/120 pacientes)]. En los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad, “ningún síntoma” representó el 34,1% (14/41 pacientes) en el grupo de Edaravona y 2,9% (1/35 pacientes) en el grupo de placebo.

En ambos grupos, se administraron conjuntamente glicerol concentrado y fructosa como terapia basal.

Todos los datos clínicos generados antes de la aprobación de Edaravona, incluidos los resultados anteriores, demostraron un efecto más marcado en los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. La tasa de mejoría (mejorada o superior) en la calificación de mejoría global en pacientes a los que se administró 30 mg de Edaravona dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad fue 70,3% (71/101 pacientes), y en los pacientes tratados dentro de las 72 horas fue 65,9% (178/270 pacientes).

(*) Los estudios clínicos en la etapa de desarrollo fueron realizados principalmente en pacientes con ACVI Agudo que fueron hospitalizados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. Aunque el análisis estadístico realizado en todos los pacientes mostro eficacia, su análisis estratificado revelo un efecto más pronunciado en los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. En consecuencia, la administración recomendada establece que “el tratamiento se debe iniciar dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad y la duración de la administración debe ser dentro de los 14 días

Esclerosis Lateral Amiotrófica

No ha sido estudiado el efecto de Edaravona en la sobrevida.

(1) Estudio comparativo doble ciego, controlado con placebo (segundo estudio confirmatorio)

Cuando se administró Edaravona a una dosis de 60 mg o placebo por vía intravenosa en pacientes con ELA (clasificada como *definido o probable* según los criterios de diagnóstico revisado de ELA de El Escorial y Airlie Hause, como grado 1 o 2 según la

clasificación de severidad de ELA de Japón (ver **REFERENCIA**), con capacidad vital forzada (CVF) no menor de 80% y duración de la enfermedad dentro de 2 años en 6 ciclos de tratamiento **, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. Se detallan en la **Tabla 2** los cambios medios desde el momento basal en la escala funcional revisada de ELA (ALSFR-S) como criterio de valoración primario.

Tabla 2: Cambios medios desde el momento basal en la puntuación ALSFR-R

	Número de casos evaluados ^a	Puntuación ALSFR-R ^b		Cambio medio desde el momento basal ^{d,e}	Comparación con el grupo de placebo ^e	
		Antes del ciclo 1	En la evaluación final ^c		Diferencia entre grupos (IC 95%)	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 de Edaravona	68	41,9 ± 2,5	37,5 ± 5,3	-5,01 ± 0,64		

a) Fueron evaluados los casos que completaron el ciclo 3 (se alcanzó el día 81 después del tratamiento inicial)
b) Media ± SD
c) 2 semanas después de la finalización del ciclo 6 o interrupción del tratamiento (LOCF)
d) Cambio medio ajustado ± SE
e) Basado en un modelo de análisis de varianza con grupos de tratamiento, cambios medios en las puntuaciones de ALSFR-R en el periodo preinclusion, criterios de diagnóstico revisados de ELA de El Escorial y Airlie House y edad como factores

(2) estudio comparativo doble ciego, controlado con placebo (primer estudio confirmatorio)

Cuando se administró Edaravona a una dosis de 60 mg o placebo por vía intravenosa en pacientes con ELA (clasificada como *definida, probable o probable con apoyo del laboratorio* según los criterios de diagnóstico revisados de ELA de Japón (ver **REFERENCIA**), con CVF no menor de 70% y duración de la enfermedad dentro de 3 años en 6 ciclos de tratamiento **, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. Se detallan en la **Tabla 3** los cambios medios desde el momento basal en la escala ALSFRS-R como criterio de valoración primario.

Tabla 3: Cambios medios desde el momento basal en la puntuación ALSFRS-R

	Número de casos evaluados ^a	Puntuación ALSFR-R ^b		Cambio medio desde el momento basal ^{d,e}	Comparación con el grupo de placebo ^e	
		Antes del ciclo 1	En la evaluación final ^c		Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p
Grupo placebo	99	41,1 ± 2,9	35,1 ± 7,4	-6,35 ± 0,84	0,65 (-0,90–2,19)	0,4108
Grupo de Edaravona	100	40,5 ± 3,5	35,3 ± 7,1	-5,70 ± 0,85		

a) Fueron evaluados los casos que completaron el ciclo 3 (se alcanzó el día 81 después del tratamiento inicial)

b) Media ± SD

c) 2 semanas después de la finalización del ciclo 6 o interrupción del tratamiento (LOCF)

d) Cambio medio ajustado ± SE

e) Basado en un modelo de análisis de varianza con grupos de tratamiento, cambios medios en las puntuaciones de ALSFRS-R en el periodo preinclusión, síntomas basales (bulbar/en extremidades) y tratamiento concomitante con riluzol como factores.

(3) Estudio comparativo doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con ELA grado 3 según clasificación de severidad en Japón (ver **REFERENCIA**)

Cuando se administró Edaravona a una dosis de 60 mg o placebo por vía intravenosa en pacientes con ELA grado 3 según clasificación de severidad de Japón (ver **REFERENCIA**) en 6 ciclos de tratamiento**, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. Se detallan en la Tabla 4 los cambios medios desde el momento basal en la escala ALSFRS-R como criterio de valoración primario

Tabla 4: Cambios medios desde el momento basal en la puntuación ALSFRS-R

	Número de casos evaluados ^a	Puntuación ALSFRS-R ^b		Cambio medio desde el momento	Comparación con el grupo de placebo ^e	
		Antes del ciclo 1	En la evaluación		Diferencia entre	Valor p



			final ^c	basal ^{d,e}	grupos (IC 95%)	
Grupo placebo	12	34,6 ± 3,3	29,2 ± 4,9	-6,00 ± 1,83	0,52 (-6,62-4,58)	0,8347
Grupo de Edaravona	13	32,5 ± 5,5	26,6 ± 9,9	-6,52 ± 1,78		

a) Fueron evaluados los casos que completaron el ciclo 3 (se alcanzó el día 81 después del tratamiento inicial)
b) Media ± SD
c) 2 semanas después de la finalización del ciclo 6 o interrupción del tratamiento (LOCF)
d) Cambio medio ajustado ± SE
e) Basado en un modelo de análisis de varianza con grupos de tratamiento, cambios medios en las puntuaciones de ALSFRS-R en el periodo preinclusion como factores.

**** En el primer ciclo de tratamiento, la administración fue una vez al día durante 14 días consecutivos y luego se suspendió durante los 14 días posteriores. Después de finalizar el ciclo 1, se administró durante 10 de 14 días, seguido de suspensión durante 14 días en los ciclos 2 al 6 (el ciclo de tratamiento se repitió 5 veces)**

FARMACOCINÉTICA

Distribución

Los perfiles de concentración plasmáticos de Edaravona inalterada después de múltiples dosis de 0,5 mg/kg administradas en forma intravenosa a 5 hombres adultos sanos y 5 hombres sanos ≥ 65 años, por 2 días, dos veces al día, durante 30 minutos se ilustran en las **Figuras 1 y 2**. Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los perfiles de concentración en plasma de Edaravona inalterada después de la dosis inicial figuran en la **Tabla 5**.

Nota: La dosis recomendada es de 30 mg por vez para pacientes con ACVI Agudo y de 60 mg por vez para pacientes con ELA.

Figura 1: Concentración plasmática de Edaravona inalterada en hombres adultos sanos

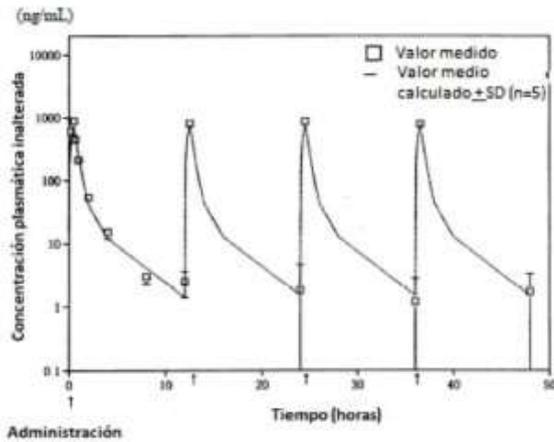


Figura 2: Concentración plasmática de Edaravona inalterada en hombres sanos de edad avanzada

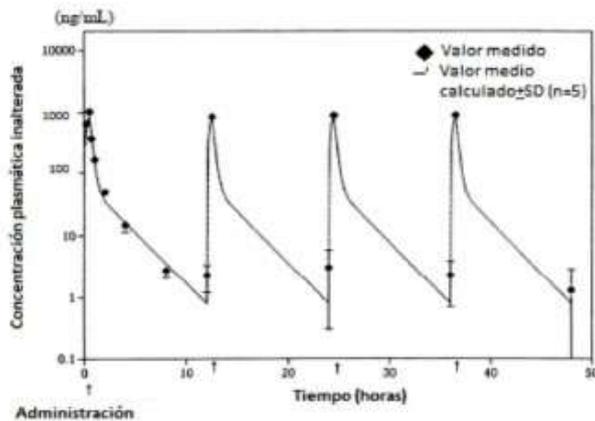


Tabla 5: Concentración plasmática de Edaravona inalterada

Parámetro farmacocinético	Media ± SD	
	Hombres adultos sanos (n=5)	Hombres sanos ≥ 65 años (n=5)
C _{max} (ng/ml)	888 ± 171	1041 ± 106
t _{½ α} (h)	0,27 ± 0,11	0,17 ± 0,03
t _{½ β} (h)	2,27 ± 0,80	1,84 ± 0,17

La concentración plasmática de Edaravona inalterada desapareció de igual manera y sin signos de acumulación tanto en adultos sanos como en hombres de edad avanzada.

Unión a proteínas séricas

Las tasas de unión *in vitro* de Edaravona (5 μM y 10 μM) a la proteína y albumina sérica humanas fueron 92% y 89-91%, respectivamente.

Metabolismo

El metabolito principal en plasma en hombres adultos y de edad avanzada sanos fue Edaravona conjugado con sulfato; también se detectó conjugada con glucurónido. En orina, el metabolito principal fue el conjugado con glucurónido aunque también se detectó conjugado con sulfato.

Eliminación

Después de la administración intravenosa repetida de Edaravona a hombres adultos y de edad avanzada sanos, dos veces al día, durante 2 días (0,5 mg/kg/30 min x 2 veces/día), se recuperaron 0,7 – 0,9% del principio activo inalterado, 3,7 – 5,7% sulfoconjugado, y 71,0 – 79,9% conjugado con ácido glucurónico, hasta 12 horas después de cada dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

EDARANOVAG debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en Accidente Cerebrovascular y/o en Esclerosis Lateral Amiotrófica y en el uso del medicamento.

1. Mejora de los síntomas neurológicos, trastornos de las actividades diarias y trastorno funcional asociados con ACVI Agudo.

La administración recomendada en adultos es de 30 mg de EDARANOVAG por vía intravenosa durante 30 minutos dos veces al día, por la mañana y por la noche.

La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas y no podrá exceder los 14 días.

Se debe considerar que la duración de la administración se reduce según la condición clínica del paciente.

2. Inhibición del progreso del trastorno funcional en pacientes con ELA

La dosis recomendada en adultos es de 60 mg de EDARANOVAG por vía intravenosa durante 60 minutos una vez al día.

Generalmente, la duración de la administración y la suspensión se combinan en un ciclo de tratamiento de 28 días y el ciclo se debe repetir. EDARANOVAG se administra durante 14 días en forma consecutiva, seguido de interrupción del tratamiento durante 14 días en el primer ciclo, y desde el ciclo 2, EDARANOVAG se administra durante 10 de 14 días, seguido de interrupción durante 14 días.

Modo de administración

Apertura de la ampolla

- Desinfectar la zona más angosta de la ampolla utilizando un algodón con etanol.
- Ubicar de manera que el cuello de la ampolla se encuentre hacia arriba.

- Mover, utilizando ambas manos, haciendo presión hacia abajo hasta lograr el corte.

Preparación

- Diluir **EDARANOVAG** en solución fisiológica.
- Si se utilizan soluciones que contengan azúcares, existe riesgo de que disminuya la concentración de Edaravona.
- No mezclar con soluciones altas en calorías o que contengan aminoácidos. No suministrar por la misma vía dado que existe riesgo de que disminuya la concentración de Edaravona.
- No inyectar en combinación con anticonvulsivantes (diazepam, fenitoina sódica, etc.) ya que puede ocasionar turbidez blanca.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

Pacientes con insuficiencia renal, dado que su condición se puede agravar.

ADVERTENCIAS

Existe el riesgo de que el paciente presente insuficiencia renal aguda, disfunción renal, lesión hepática grave y síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), cuadros que podrían agravarse y ser potencialmente fatales. Ha sido informado el desarrollo simultáneo de casos graves de insuficiencia renal, disfunción hepática y trastornos de la sangre, entre otros.

Si el paciente presenta disfunción renal durante el tratamiento con Edaravona, éste debe ser suspendido inmediatamente. Asimismo, se debe realizar una interconsulta con un médico especialista para tratar dicha disfunción.

Alteraciones de laboratorio

Durante la fase inicial del tratamiento con Edaravona, se reportaron con frecuencia alteraciones de laboratorio. Se recomienda monitorear los valores de urea o nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ATL), lactato deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CPK), hemograma con recuento plaquetario y coagulograma antes de iniciar el tratamiento o, en su defecto, inmediatamente posterior al inicio. Se recomienda realizar esos estudios de manera periódica durante el tratamiento y, en caso de resultados alterados, se debe suspender Edaravona de inmediato e iniciar la terapia adecuada. En pacientes con ELA, el monitoreo periódico de creatinina sérica se debe realizar para evaluar la tendencia al deterioro, en lugar de comparar el valor en un solo punto en el tiempo con el valor de referencia, debido a que la disminución de creatinina sérica

debido a atrofia muscular puede ocurrir en asociación con progresión de la enfermedad. De igual manera, dado que el BUN puede variar según la cantidad de agua en el cuerpo, el monitoreo periódico del nivel de BUN se debe realizar para detectar la tendencia al deterioro, en lugar de comparar el valor en un solo punto en el tiempo con el valor de referencia.

En pacientes con atrofia muscular, además del monitoreo de creatinina sérica y BUN, también se debe controlar periódicamente, antes y durante el tratamiento, la función renal que probablemente no este afectada por la masa muscular, calculando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basada en el nivel de cistatina C sérica y el *clearance* de creatinina en orina.

Luego de la administración del medicamento, será necesaria la observación periódica del paciente.

Insuficiencia renal y deshidratación

Los pacientes con una relación BUN/creatinina alta y deshidratación antes del inicio de la administración de Edaravona presentaron cuadros potencialmente fatales por lo que se recomienda una estricta vigilancia médica durante todo el tratamiento.

Infecciones y alteraciones agudas de la conciencia

Se notificaron casos de pacientes con infecciones o alteraciones agudas de la conciencia (sin reacción frente a estímulos). Se recomienda una exhaustiva evaluación de la relación riesgo/beneficio antes de administrar este medicamento.

Recurrencia del accidente cerebrovascular

Existen informes sobre la recurrencia del accidente cerebrovascular durante el tratamiento de Edaravona o posterior al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada

Se requiere especial consideración ya que se han informado cuadros fatales en personas mayores.

PRECAUCIONES

Precauciones relacionadas con la indicación en pacientes con ELA

- Cuando se administra Edaravona, se debe evaluar la elegibilidad del paciente después de investigar la clasificación de severidad de la ELA, la función respiratoria de los pacientes incluidos en los estudios clínicos y el resultado de cada estudio clínico.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad de Edaravona en pacientes con clasificación de severidad de ELA de Japón grado ≥ 4 (ver **REFERENCIA**) y en pacientes con CVF inferior a 70% del valor normal teórico. Se recomienda una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio antes de administrar Edaravona en dichos pacientes.

Poblaciones especiales

Se requiere vigilancia permanente durante la administración de Edaravona en los siguientes pacientes:

Pacientes con disfunción renal y/o deshidratación

La insuficiencia renal aguda y la disfunción renal pueden exacerbarse durante el tratamiento con Edaravona. En pacientes que presentaban una relación BUN/creatinina alta antes del inicio del tratamiento con Edaravona, se reportaron casos potencialmente fatales (ver **ADVERTENCIAS**).

la insuficiencia renal aguda y la disfunción renal pueden agravarse en los pacientes que desarrollan infecciones (debido al deterioro del cuadro general) durante el tratamiento con Edaravona (ver **ADVERTENCIAS**).

Pacientes con disfunción hepática

Los pacientes con disfunción hepática pueden presentar un agravamiento del cuadro durante el tratamiento con Edaravona (ver **ADVERTENCIAS**).

Pacientes con trastornos cardiacos

Los pacientes con trastornos cardiacos pueden presentar un agravamiento del cuadro durante el tratamiento con Edaravona.

Pacientes con alteraciones agudas de la conciencia

Se notificaron casos con desenlace fatal en pacientes con alteraciones agudas de la conciencia (sin reacción frente a estímulos) durante el tratamiento con Edaravona (ver **ADVERTENCIAS**).

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada con deterioro de las funciones fisiológicas que presentan reacciones adversas se recomienda suspender el tratamiento con Edaravona y efectuar las medidas necesarias para tratarlas. Han sido reportados casos 'potencialmente fatales en pacientes de edad avanzada (ver **ADVERTENCIAS**).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad de Edaravona en niños ya que hay escasa experiencia en el uso de Edaravona en este grupo etario.

Interacciones con medicamentos

Se debe evaluar la continuidad del tratamiento con Edaravona si el paciente presenta alguna infección que requiera antibióticos. Si el tratamiento continúa, se deben realizar controles clínicos y de laboratorio en forma periódica durante y una vez finalizado el mismo.

Medicamento	Síntomas clínicos y medidas	Mecanismos y factores de riesgo
Antibióticos Cefazolina	Riesgo de deterioro de la función renal.	Edaravona es excretada principalmente por el



Clorhidrato de cefotiam Piperaciclina y similares	Si se deben administrar en forma concomitante con Edaravona, es necesario el monitoreo periódico de la función renal (ver ADVERTENCIAS)	riñón. Aunque se desconoce el mecanismo, la administración concomitante de Edaravona con cualquier antibiótico eliminado por vía renal puede generar una carga extra para el riñón
--	---	---

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se recomienda no administrar Edaravona en mujeres embarazadas o que sospechen estar embarazadas. No se han establecido la seguridad de Edaravona en pacientes embarazadas.

Lactancia

Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Edaravona. En los estudios preclínicos en ratas se comprobó que Edaravona puede pasar a la leche materna.

Datos preclínicos sobre seguridad

Luego de la administración a perros de Edaravona en dosis de 60 mg/kg/día por 24 horas continuas durante 28 días, se reportaron alteraciones en los movimientos de las extremidades y en la locomoción. Los estudios anatomopatológicos mostraron degeneración de la fibra nerviosa de la medula espinal y de los nervios periféricos.

REACCIONES ADVERSAS

Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo (ACVI Agudo)

Estudios clínicos realizados en Japón (datos disponibles al momento de la aprobación)

Se reportaron 30 reacciones adversas en 26 de 569 pacientes (4,57%), siendo las principales 16 reacciones relacionadas a disfunción hepática (2,81%) y 4 a erupción (0,70%). Además, se informaron alteraciones de laboratorio en 122 de 569 pacientes (21,4%), siendo las principales en la prueba de función hepática como aumento de AST en 43 de 558 pacientes (7,71%) y aumento de ALT en 46 de 559 pacientes (8,23%).

Experiencia en el uso post-comercialización

Uso post-comercialización: Se informaron 709 reacciones adversas en 431 de 3882 pacientes (11,10%), siendo las principales 160 reacciones relacionadas a trastorno



hepático (4,12%), 79 de aumento de AST (2,04%), 59 de aumento de ALT (1,52%), 34 de aumento de LDH (0,88%), 33 de aumento de GTP (0,85%), 24 de aumento de ALP (0,62%) y 22 de insuficiencia renal (0,57%).

Estudio clínico realizado post-comercialización: Se reportaron 30 reacciones adversas en 20 de 194 pacientes (10,31%), siendo las principales 5 reacciones relacionadas a trastorno hepático (2,58%), 2 de insomnio (1,03%) y 2 de fiebre (1,03%). Además, se informaron alteraciones de laboratorio en 52 de 194 pacientes (26,8%), siendo los principales 17 anormalidades de aumento de AST (8,67%), 12 de aumento de ALT (6,19%), 10 de aumento de ácido úrico sérico (5,15%) y 9 de aumento de creatinina (4,64%).

Pacientes pediátricos con ACVI: Se notificaron 6 reacciones adversas en 5 de 118 pacientes (4,24%), siendo las principales 4 reacciones relacionada a trastorno hepático (3,39%).

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Ensayos clínicos realizados en Japón (datos disponibles al momento de la aprobación de la indicación adicional)

Se reportaron 46 reacciones adversas en 37 de 317 pacientes (11,7%), siendo las principales 4 reacciones de erupción cutánea (1,3%), 4 de trastorno hepático (1,3%), 3 de hipertensión (0,9%), 3 de aumento de γ -GT (0,9%) y 3 de presencia de glucosa en orina (0,9%).

Descripción de reacciones adversas clínicamente significativas

Insuficiencia renal aguda (0,26%), síndrome nefrótico (0,02%)

Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico por lo que se recomienda una supervisión constante y monitoreo de la función renal. Si se comprueban alteraciones en la función renal u oliguria, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias (ver ADVERTENCIAS).

Hepatitis fulminante (frecuencia desconocida), trastorno de la función hepática (0,24%), ictericia (frecuencia desconocida)

Durante el tratamiento con Edaravona se pueden presentar casos de hepatitis grave como hepatitis fulminante, disfunción hepática acompañada de ictericia y elevación de los niveles de AST, ALT, fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transferasa (GGT), LDH y bilirrubina. Se recomienda la evaluación clínica y control periódicos de la función hepática. Si se detectan alteraciones, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias para reestablecer las funciones deterioradas (ver ADVERTENCIAS).

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

Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar trombocitopenia y/o granulocitopenia por lo que se recomienda realizar hemogramas periódicos. Si se confirman alteraciones, se debe suspender el tratamiento con Edaravona y realizar las medidas que sean necesarias (ver **ADVERTENCIAS**).

Síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) (0,08%)

Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar CID por lo que se recomienda realizar hemogramas periódicos. Si se confirma dicho diagnóstico, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias para reestablecer las condiciones deterioradas.

Lesión pulmonar aguda (frecuencia desconocida)

Durante el tratamiento con Edaravona pueden presentarse casos de lesión pulmonar aguda acompañados de fiebre, tos, disnea y alteraciones en los estudios por imágenes. Se recomienda vigilancia permanente y en caso de confirmarse el diagnóstico, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas que correspondan, incluyendo la administración de corticosteroides.

Rabdomiólisis (frecuencia desconocida)

Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar rabdomiólisis. Por ello se recomienda observación permanente y, en caso de confirmar la presencia de mioglobina elevada en sangre u orina, niveles elevados de CPK, fatiga o debilidad muscular, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar la terapia de sostén necesaria.

Shock, anafilaxia (frecuencia desconocida)

Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar shock o anafilaxia (urticaria, disminución de la tensión arterial, disnea). En esos casos se debe suspender el tratamiento con Edaravona y realizar las medidas adecuadas.

Otras reacciones adversas

Clasificación	≥0,1% - >5%	>0,1%	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunitario Hipersensibilidad*	Sarpullido, urticaria	Enrojecimiento, edema, prurito	Eritema (eritema multiforme exudativo, etc.)
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Reducción de eritrocitos, leucocitos, leucopenia, disminución del hematocrito,		



	disminución de la hemoglobina, aumento de las plaquetas, trombocitopenia		
Alteraciones en el sitio de administración		Sarpullido, enrojecimiento, hinchazón	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de AST, ALT, LDH, FAL, γ -GT, aumento de bilirrubina total, urobilinogeno positivo	Aumento de bilirrubina en orina	
Trastornos renales y urinarios	Ácido úrico sérico elevado, niveles de BUN elevados, proteinuria, hematuria, aumento de creatinina	Niveles de ácido úrico sérico bajos	Poliuria
Trastornos gastrointestinales		Nauseas, vómitos	
Otros	Fiebre, colesterol sérico alto, aumento de triglicéridos, disminución de proteínas en sangre, aumento de CPK, disminución de CPK, disminución de potasio sérico, aumento de potasio sérico, presencia de glucosa en orina	Sofocos, aumento de tensión arterial, colesterol sérico bajo, bajos niveles de calcio en sangre, cefalea	

Las frecuencias derivan de los resultados de estudios en pacientes con ACVI Agudo y en pacientes con ELA, ambos realizados en Japón, experiencia en el uso de poscomercialización.

***Hipersensibilidad, en estos casos, será prudente evaluar la continuidad o no del tratamiento con Edaravona**

Si el paciente experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentre incluida en este prospecto, puede notificarla:

A través del “SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT”

Ingresando al sitio web: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>
Comunicándose con “ANMAT RESPONDE” al teléfono gratuito: 0800-333-1234

A través de los canales de contacto de GOBBI NOVAG S.A.:

Ingresando al sitio web: <http://www.gobbinovag.com/farmacovigilancia.php#a>
Comunicándose al teléfono gratuito: 0800-333-1752
Correo electrónico: farmacovigilancia@gobbinovag.com

REFERENCIA

Clasificación del grado de severidad para ELA de Japón: una clasificación del grado de severidad de ELA japonesa basada en la severidad de la enfermedad. Los grados son de 1 a 5:

Grado 1	Capaz de trabajar o realizar trabajo hogareño**
Grado 2	Vive en forma independiente pero incapaz de trabajar**
Grado 3	Requerimiento de asistencia para comer, evacuar o deambular.
Grado 4	Presencia de insuficiencia respiratoria, dificultad para expectorar o disfagia
Grado 5	Uso de traqueotomía, tubo para alimentación o traqueotomía para ventilación a presión positiva
** individuos que pueden comer, evacuar o moverse por sí solos y no necesitan asistencia en la vida diaria	

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962.6666/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN

Conservar entre 20°C y 25 °C.

Las soluciones preparadas para Infusión intravenosa son estables por hasta 24 hs. A temperatura ambiente hasta 25°C cuando son preparadas en condiciones asépticas en solución fisiológica contenida en bolsas de polipropileno. No utilizar las soluciones diluidas una vez transcurridas las 24 hs. de la preparación.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas (los últimos tres, corresponden a envases hospitalarios)

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°

Fabricado por:

Gobbi Novag S.A.

Fabián Onsari 498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Martín Domínguez – Farmacéutico MN 15020

www.gobbinovag.com

Industria Argentina

Fecha de última revisión: FEBRERO 2022



DOMINGUEZ Martin Cesar



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



GOBBI NOVAG S.A.

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

EDARANOVAG

EDARAVONA 30 mg / 20 ml

Solución Inyectable para Infusión

Vía de administración: Intravenosa

Venta bajo receta

Cert. N°

Contenido: 20 ml

GOBBI NOVAG S.A.

Conservar entre 20°C y 25 °C

Lote:

Vencimiento:

Revisión: FEBRERO 2022



DOMINGUEZ Martin Cesar



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

EDARANOVAG
EDARAVONA 30 mg / 20 ml
Solución Inyectable para Infusión
Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla de EDARANOVAG - Edaravona 30 mg/20 ml - solución inyectable para infusión intravenosa contiene:

Edaravona	30 mg
Cisteína Clorhidrato	10 mg
Bisulfito de Sodio	20 mg
Ácido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p. pH	3,0 – 4,5
Agua para inyectables c.s.p.	20 ml

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

USO: Ampollas de uso único para infusión intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar entre 20°C y 25 °C.

CONTENIDO: 1 ampolla de 20 ml

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado N°

Fabricado por: Gobbi Novag S.A

Fabián Onsari 486/498, Wilde, Pcia de Buenos Aires. República Argentina.

0800-333-1752, www.gobbinovag.com

Director Técnico: Martín Domínguez M.N. N° 15.020 – Farmacéutico

Lote:

Vencimiento:



Nota: Estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas contienen idéntica información y 100 ampollas corresponden a presentaciones de uso hospitalario.

DOMINGUEZ Martin Cesar

Revisión: FEBRERO 2022



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
conteniendo 25,
tienen idéntica

9 de mayo de 2022

DISPOSICIÓN N° 3377**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59658****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000282-19-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

EDARAVONA 30 mg - SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

669968

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 09 DE MAYO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 3377

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59658

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GOBBI NOVAG S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6355

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EDARANOVAG

Nombre Genérico (IFA/s): EDARAVONA

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

EDARAVONA 30 mg

Excipiente (s)

ACIDO CLORHIDRICO CSP HIDROXIDO DE SODIO CSP CISTEINA CLORHIDRATO 10 mg BISULFITO DE SODIO 20 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 20 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: 20 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 AMPOLLAS (LOS ÚLTIMOS TRES, CORRESPONDEN A ENVASES HOSPITALARIOS)

Presentaciones: 1, 5, 10, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: LAS SOLUCIONES PREPARADAS PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA SON ESTABLES POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C CUANDO SON PREPARADAS EN CONDICIONES ASÉPTICAS EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA CONTENIDA EN BOLSAS DE POLIPROPILENO. NO UTILIZAR LAS SOLUCIONES DILUIDAS UNA VEZ TRANSCURRIDAS LAS 24 HORAS DE LA PREPARACIÓN.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX14

Acción terapéutica: Clasificación ATC: N07XX14.

Otras drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: EDARANOVAG está indicado para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas (*) y no podrá exceder los 14 días. EDARANOVAG está indicado para inhibir la progresión del trastorno funcional en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A.	DI-2019-5466-APN-ANMAT#MSYDS	FABIAN ONSARI 486	VILLA GONNET - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A	DI-2019-5466-APN-ANMAT#MSYDS	FABIAN ONSARI 486	VILLA GONNET - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A	DI-2019-5466-APN-ANMAT#MSYDS	FABIAN ONSARI 486	VILLA GONNET - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000282-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA