GUIA INTERATIVO RADICAVA® NA PRÁTICA CLÍNICA

- Esclerose lateral amiotrófica
- Tratamento
- RADICAVA® (edaravona)
- Perguntas frequentes sobre ELA e edaravona
- Associações de apoio para pacientes com ELA
- Figuras ilustrativas
- Referências

Baixar PDF completo – clique aqui

Radicava® (edaravona)

Material destinado ao profissional da saúde.

1. Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa dos neurônios motores. A ELA afeta os neurônios motores superiores e inferiores com padrões variáveis e, frequentemente, se inicia com sinais de degeneração do neurônio motor inferior. Após início da degeneração, pode ocorrer a progressão da doença que leva a paralisia e morte. Não há cura para a ELA; no entanto, vários medicamentos e intervenções podem reduzir a velocidade de progressão dos sintomas e prolongar a vida.[1]

Tipos de ELA

A ELA pode ser esporádica ou familiar. O tipo esporádico é responsável por 90% a 95% de todos os casos de ELA e pode afetar qualquer pessoa. O tipo familiar é menos frequente e representa 5% a 10% dos casos da doença, apresentando relação com herança genética. Em pessoas com ELA familiar, há uma chance de até 50% de que cada filho herde alguns dos genes e desenvolva a doença.[2]

Existem diferentes fenótipos de acordo com o padrão dos sintomas iniciais e sinais da doença:[1]

» *ELA de início nos membros*: tipo predominante, apresentando-se em cerca de 70% dos pacientes. É caracterizada por fraqueza e atrofia dos neurônios motores inferiores. Em membros superiores geralmente começa proximal e muitas vezes simetricamente, depois progride distalmente até um ponto em que a função dos membros superiores pode ficar gravemente prejudicada. Em membros inferiores, a fraqueza e a atrofia se iniciam nas extremidades inferiores e com início distal. Os pacientes apresentam uma taxa de progressão mais lenta para o envolvimento de outros segmentos corporais e fraqueza muscular respiratória.[1]

» *ELA de início bulbar*: ocorre em cerca de 25% dos pacientes e é caracterizada pelo envolvimento dos neurônios motores superiores e inferiores dos nervos cranianos, geralmente manifestando-se como dificuldades de fala e disfagia seguidas de envolvimento dos membros em estágios posteriores.[1]

» *ELA de início respiratório*: em cerca de 3% a 5% dos pacientes, a ELA é caracterizada por início respiratório, com ortopneia ou dispneia, e sinais espinhais ou bulbares leves ou mesmo ausentes. A ELA de início respiratório tem predominância masculina e mau prognóstico.[3]

Outras doenças do neurônio motor relacionadas à ELA:

- *Atrofia muscular progressiva*: doença rara que envolve exclusivamente o neurônio motor inferior. Se o paciente desenvolve sinais e sintomas clínicos da doença do neurônio motor superior, a doença é chamada de ELA de início no neurônio motor inferior.[1]

- *Esclerose lateral primária*: com início exclusivo em neurônio motor superior. A progressão é mais lenta, sem perda de peso ou sintomas e sinais de envolvimento do neurônio motor inferior nos primeiros quatro anos da doença.

Avançar

Se o paciente desenvolve sinais e sintomas clínicos da doença do neurônio motor inferior, a doença é chamada de ELA de início no neurônio motor superior.[1]

Pacientes da mesma família ou portadores de mutações no mesmo alelo associado à ELA podem apresentar ELA clássica, atrofia muscular progressiva ou esclerose lateral primária. As características clínicas de um paciente podem variar ao longo do tempo e a detecção do envolvimento dos neurônios motores superiores e inferiores depende do método de avaliação.[3]

A principal razão para distinguir esses fenótipos é a diferença no prognóstico, já que pacientes com ELA clássica apresentam pior prognóstico.[3]

Epidemiologia

Há muita variabilidade na idade de início, no local de início e na taxa de progressão da ELA.[4] Em geral, a incidência de ELA aumenta com a idade e é mais alta na faixa etária entre 60 e 79 anos, particularmente na sétima década de vida.[5,6] A incidência da doença aumenta para 4 a 8 pessoas a cada 100.000 quando se considera a faixa etária de 45 a 75 anos de idade.[4]

Outros estudos indicam que a ELA é o distúrbio neurodegenerativo mais frequente da meia-idade, com início entre meados e final dos 50 anos, enquanto o surgimento da doença no final da adolescência ou início da idade adulta é geralmente indicativo de ELA familiar.[7]

É uma doença rara, com incidência global padronizada de 1,68 por 100.000 pessoas-ano de acompanhamento, mas varia de acordo com a região, já que é mais frequente em descendentes de europeus e mais rara em asiáticos.[6]

A incidência também varia de acordo com o sexo, com uma proporção de 1,35 de homem para mulher, apesar da literatura também citar a proporção de 2:1 para a forma esporádica.[6,7] A estimativa do risco cumulativo ao longo da vida para desenvolver ELA é de 1:350 em homens e 1:400 em mulheres.[4]

Genética

A ELA apresenta uma heterogeneidade genética considerável, com mais de 20 genes associados à doença. As cinco causas genéticas mais comuns são expansões de hexanucleotídeos no cromossomo 9 (*C9orf72*) e mutações na superóxido dismutase 1 (*SOD1*), no *TARDBP*, no *FUS* e na quinase de ligação a TANK 1 (*TBK1*). Juntas, essas alterações genéticas estão presentes em cerca de 15% de todos os pacientes com ELA.[4] A assinatura neuropatológica mais frequente da ELA é a agregação citoplasmática de TDP-43, uma proteína codificada por *TARDBP*, encontrada em mais de 95% dos casos de ELA.[4]

O gene de risco mais frequente para a esclerose lateral amiotrófica, *C9orf72*, reduz a idade de início da doença em homens quando comparados com mulheres. Assim, a ELA surge de inter-relações complexas entre idade, sexo e genética.[6]

Fisiopatologia

Múltiplas vias moleculares estão implicadas na patogênese da ELA, como falha na proteostase, excitotoxicidade, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, disfunção de oligodendrócitos, distúrbios do citoesqueleto e defeitos de transporte axonal, distúrbios do metabolismo do RNA, déficits de transporte nucleocitoplasmático e prejuízo no reparo do DNA.[4]

Dessa forma, os processos fisiopatológicos da ELA podem ser divididos didaticamente em quatro categorias: prejuízo do metabolismo de RNA, proteostase ou autofagia alteradas, defeitos no citoesqueleto ou no transporte axonal e disfunção mitocondrial.[6]

Vários genes, incluindo *C9orf72*, *TARDBP* e *FUS*, prejudicam o metabolismo de RNA. A agregação das proteínas de ligação ao DNA e RNA, TDP-43 e FUS, em inclusões prejudica a função normal, causando amplas alterações na transcrição e no processamento de RNA. A TDP-43 também desregula a proteostase e a autofagia, impedindo a eliminação de proteínas danificadas. A disfunção mitocondrial, desencadeada pelo *SOD1*, é uma característica central da enfermidade, que também aumenta o estresse oxidativo.[6]

Os mecanismos inflamatórios centrais e periféricos contribuem para a evolução da ELA, tanto no contexto de mutações genéticas específicas quanto como consequência do processo geral da forma esporádica da doença. Na ELA, ocorrem alterações em diferentes níveis de ação das células do sistema imune, que incluem o estado de ativação e produção de citocinas. A resposta inicial protetora do sistema imunológico é superada por uma fase citotóxica destrutiva na ELA.[6]

Manifestações (sinais e sintomas)

A ELA apresenta-se como uma combinação de disfunção do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior e afeta os segmentos bulbar, cervical, torácico e lombar. Essa disfunção leva à fraqueza progressiva dos músculos esqueléticos voluntários envolvidos na movimentação dos membros, deglutição (disfagia), fala (disartria) e função respiratória, com diferentes apresentações clínicas.[6] Geralmente, a fraqueza se inicia em músculos dos membros, mais frequentemente nos músculos distais do que nos proximais.[5] A fraqueza clínica se espalha de forma contralateral, rostral e caudal, na maioria das vezes contígua anatomicamente.[6]

A ELA também pode causar comprometimento cognitivo e comportamental em cerca de 35% a 40% dos casos.[4] O comprometimento cognitivo é frequentemente caracterizado por disfunção executiva – atenção, memória de trabalho, organização e planejamento prejudicados, enquanto características comportamentais típicas incluem alterações de personalidade, obsessões e desinibição.[5] Em 10% a 15% dos casos, os pacientes com ELA são diagnosticados com demência frontotemporal.[4]

A doença é implacavelmente progressiva na maioria dos pacientes, com uma sobrevida média de cerca de três anos após o início dos sintomas, sendo a morte atribuída principalmente à insuficiência respiratória.[4]

Diagnóstico

O diagnóstico de ELA pode ser desafiador. Na última década, o processo de diagnóstico permaneceu inalterado e nenhum exame ou ferramenta substituiu a anamnese adequada e avaliação clínica cuidadosa para confirmação do diagnóstico.[8]

Com o objetivo de melhorar o processo de diagnóstico da ELA, o consenso internacional *Gold Coast* estabeleceu critérios, particularmente para os estágios iniciais da doença, quando os sintomas clínicos são mínimos. Esses critérios definem a ELA por:[8,9]

» Comprometimento motor progressivo, documentado por história ou avaliação clínica repetida, precedido por função motora normal.

» Disfunção dos neurônios motores do neurônio motor superior e inferior em pelo menos uma região do corpo, ou disfunção do neurônio motor inferior em pelo menos duas regiões do corpo.

» Investigações para excluir outras doenças.

Dessa forma, o diagnóstico de ELA se baseia na identificação de sinais clínicos de disfunção concomitante dos neurônios motores superior e inferior com a progressão da doença.[10] No entanto, estudos eletroneuromiográficos podem apoiar o diagnóstico se o quadro clínico não for claro. A eletroneuromiografia é utilizada na detecção de denervação aguda (fibrilação e ondas agudas positivas), denervação crônica (potenciais de ação de unidade motora complexa [MUAP] de longa duração) e reinervação crônica (MUAP de grande amplitude).[1]

O tempo médio entre os sintomas iniciais e um diagnóstico definitivo é de 10 a 16 meses, e essa média pode ser devido à raridade ou ao desconhecimento da doença, bem como pela falta de envolvimento especializado precoce.[8]

Para ajudar a identificar os "sinais de alerta", alguns sintomas devem ser pesquisados e identificados em pacientes com qualquer distúrbio neurológico.[10] Duas situações podem ser diferenciadas:

» Deficiência de fala progressiva deve ser considerada para ELA de início bulbar. Os sintomas adicionais incluem atrofia da língua e dificuldade para engolir, às vezes detectável apenas pela tosse após beber ou comer devido à aspiração silenciosa. Também se deve suspeitar de perda de peso, em parte, devido à atrofia muscular.[10]

» Qualquer déficit motor assimétrico focal, sem perda de sensibilidade, mas com atrofia muscular, deve ser considerado um possível sinal inicial de ELA.[10]

Em ambas as situações, os sinais piramidais, como reflexos rápidos, devem ser pesquisados sistematicamente, mesmo que a ausência desses sinais seja frequente na ELA de início bulbar. Porém, a presença de sinais piramidais concomitantemente com qualquer região muscular atrófica (língua e interósseo dorsal da mão, principalmente se assimétrica) deve ser considerada suspeita de ELA.[10]

Por fim, fasciculações e câibras, muitas vezes precocemente percebidas pelos próprios pacientes, quando persistentes e difusas, também devem ser consideradas sinais potenciais da doença. Pacientes com esses sinais devem ser encaminhados assim que possível a um neurologista para exame clínico e exames complementares, como a eletroneuromiografia.[10]

Biomarcadores clínicos

Os neurofilamentos do líquido cefalorraquidiano (LCR) e do plasma são biomarcadores bem caracterizados e promissores. As concentrações elevadas de cadeia leve de neurofilamento no LCR e no plasma correlacionam-se com menor sobrevida, fenótipos de doença mais agressivos e presença de expansão do gene *C9orf72*. Os neurofilamentos plasmáticos também se mostram elevados até cinco anos antes do início da ELA, e indicam conversão fenotípica em portadores de *SOD1* mutante clinicamente assintomáticos.[6]

O teste genético dos cinco genes com mutação mais prevalentes na ELA (*C9orf72, SOD1, TDP-43, FUS, TBK-1*) pode ser rotineiramente oferecido a pacientes com histórico familiar positivo.[4]

Em relação à imagem cerebral, embora as ressonâncias magnéticas de rotina não possam diagnosticar a doença, as ressonâncias magnéticas com análise quantitativa da recuperação da inversão atenuada por fluido podem identificar aumento da intensidade no trato corticoespinhal e no corpo caloso em pacientes com ELA.[6]

Escalas funcionais

ALSFRS-R

A *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised* (ALSFRS-R) é uma escala de avaliação funcional específica para ELA, considerada clinicamente significativa, que prediz o tempo de sobrevida do paciente. Além disso, é um instrumento de avaliação validado, linear e confiável que resulta em avaliações completas e consistentes.[11]

A ALSFRS-R apresenta 12 itens com pontuação entre zero e quatro e pontuação total que varia de zero a 48. A pontuação 48 representa funcionalidade normal e zero, incapacidade grave. Os aspectos avaliados na escala são fala, salivação e deglutição na função bulbar; na atividade motora fina: caligrafia, cortar alimentos e manusear utensílio (com ou sem gastrostomia), vestir-se e cuidados de higiene; virar na cama e ajustar a roupa de cama, caminhar e subir escadas na atividade motora grossa; e respiração, ortopneia e insuficiência respiratória na função respiratória.[11]

Escala do *King's College*

Em comparação com a atual escala ALSFRS-R, o sistema de estadiamento do *King's College* (KC) é mais apropriado para avaliar a progressão da doença.[12] O sistema de KC não se baseia nas pontuações da ALSFRS-R, mas pode ser estimado com base nelas, 92% de concordância.[13] Com a escala KC é possível avaliar e adaptar os custos de saúde da ELA por fase.[12]

O sistema KC apresenta cinco estágios, de 1 a 5, determinados com base no impacto da doença avaliado pela evolução clínica. O estágio 1 representa o início dos sintomas, com o envolvimento de uma região clínica, o estágio 2, o envolvimento de uma segunda região clínica, o estágio 3, envolvimento de uma terceira, o estágio 4, insuficiência alimentar ou respiratória, e o estágio 5, a morte.[12,13]

Voltar

2. Tratamento

A ELA é uma doença para a qual não existe cura. O objetivo do tratamento é diminuir a velocidade de progressão da doença, melhorar a qualidade de vida (preservação de funcionalidade, diminuição da dor e manutenção da independência) e potencialmente aumentar a sobrevida livre de doença.[14]

O Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), elaborou a última edição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a ELA, publicada em 2021. Esse documento inclui a indicação do único tratamento específico para ELA aprovado no Brasil, nessa época. Segundo o documento, o riluzol (comprimidos de 50 mg, duas vezes ao dia) proporciona leve melhora de sintomas bulbares e da função dos membros, bem como aumenta a sobrevida.[15]

O documento também afirma que intervenções sintomáticas e cuidados de suporte permanecem a pedra angular do cuidado ao paciente com ELA na ausência de tratamentos curativos. Todos os esforços devem ser feitos para melhorar a qualidade de vida e auxiliar a manter a autonomia durante todo o tempo possível.[15] Consequentemente, a equipe multidisciplinar especializada se tornou um dos principais componentes para melhorar a qualidade de vida, a saúde mental e o funcionamento social, aumentar a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de ELA.[15]

Recentemente, em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou RADICAVA® (edaravona), medicamento já aprovado pela *U.S. Food & Drug Administration* em 2017.[16,17] O RADICAVA® (edaravona) é indicado para inibir o avanço do distúrbio funcional em pacientes com ELA.[18]

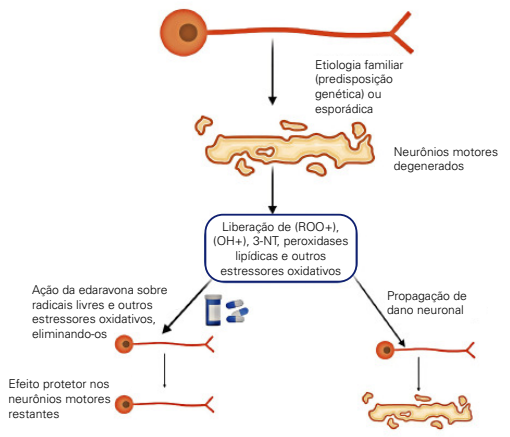
3. RADICAVA® (edaravona)

Mecanismo de ação

O estresse oxidativo é um dos principais contribuintes para a degeneração progressiva dos neurônios motores na ELA. Esse fenômeno é evidenciado pelo aumento dos níveis de 3-nitrotirosina (3-NT), um marcador de lesão oxidativa, no líquido cefalorraquidiano. Além disso, os peróxidos lipídicos, peroxinitrito e os radicais hidroxila também foram atribuídos como contribuintes para o processo da doença.[19]

A edaravona contém um mecanismo sequestrador de radicais livres de peroxil e peroxinitrito, com potencial capacidade de reduzir a morte neuronal por meio de diminuição do estresse oxidativo (células endoteliais vasculares e nervosas).[14,18] No caso da ELA, a edaravona suprime a progressão da doença, exercendo seus efeitos inibitórios contra o desenvolvimento de dano oxidativo às células nervosas.[18] **(Figura 1)**

Figura 1. Mecanismo proposto de edaravona no tratamento da ELA



Adaptada de: Neupane P, et al. Cureus. 2023;15(1):e33746.[19]

Posologia

A posologia recomendada de RADICAVA® (edaravona) para adultos é de 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:[18]

- Primeiro ciclo de tratamento: administração diária por 14 dias, seguidos de período de 14 dias sem administração do medicamento.[18]
- Segundo ciclo em diante: administração diária por 10 dias em período de 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.[18]

Considerar as seguintes recomendações para preparo do medicamento para administração:[18]

- É recomendado diluir a solução de RADICAVA® (2 ampolas de 30 mg cada) com aproximadamente 100 mL de solução salina.
- Não é recomendado que RADICAVA® seja misturado com preparações de nutrição parenteral total e/ou com infusões de aminoácidos, e não deve ser administrado através da mesma linha intravenosa que tais preparações.
- Não é recomendado que RADICAVA® seja misturado com infusões de anticonvulsivantes, incluindo diazepam, fenitoína sódica ou canrenoato de potássio, já que a solução pode se tornar turva.

Ajuste de dose para populações especiais: não é necessário ajuste de dose de RADICAVA® em populações especiais, pois não existem dados que corroborem tal necessidade.[18]

Avançar

Eficácia e segurança

Estudos clínicos

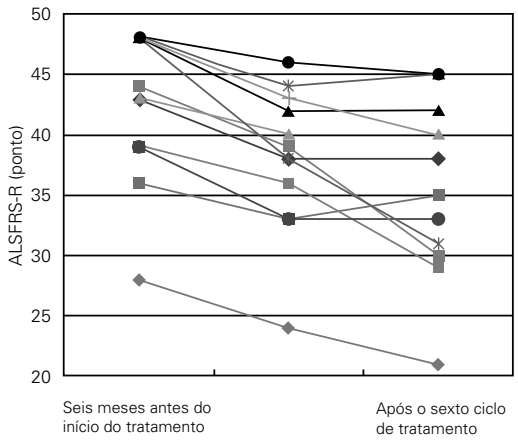
Estudo fase 2 (MCI186-12)

Este estudo aberto de fase 2 analisou a eficácia e segurança da edaravona, um fármaco sequestrante de radicais livres previamente aprovado para o tratamento de acidente vascular encefálico isquêmico agudo, em pacientes com ELA. O ensaio incluiu 20 participantes com ELA que receberam 30 mg (n = 5) ou 60 mg (n = 15) de edaravona por via intravenosa, uma vez por dia, por duas semanas, seguidas por um período de observação de duas semanas. Esse ciclo de quatro semanas foi repetido seis vezes. O desfecho primário foi a alteração na pontuação da ALSFRS-R, enquanto o desfecho secundário foi o nível de 3-nitrotirosina (3NT), um marcador de estresse oxidativo, no líquido cefalorraquidiano (LCR).[20]

A eficácia foi avaliada no grupo de 60 mg. Durante seis meses, o declínio na pontuação da ALSFRS-R (2,3±3,6 pontos) foi significativamente menor do que nos seis meses anteriores à administração de edaravona (4,7±2,1 pontos); a diferença entre os dois foi de 2,4±3,5 pontos (teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, p=0,039).[20] **(Figura 2)**

Em quase todos os pacientes, o 3NT do LCR foi acentuadamente reduzido para níveis praticamente indetectáveis no final do período de tratamento de seis meses. Os dados desse estudo sugerem que a edaravona é segura e pode retardar a progressão dos distúrbios motores funcionais, reduzindo o estresse oxidativo em pacientes com ELA.[20]

Figura 2. Evolução temporal da alteração na pontuação da ALSFRS-R no grupo de tratamento de 60 mg



Adaptada de: Yoshino H, et al. Amyotroph Lateral Scler. 2006;7(4):241-5.[20]

MCI186-16: primeiro estudo fase 3

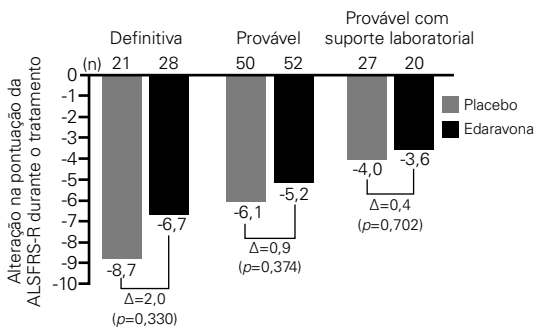
Após o estudo fase 2 em que houve redução na velocidade de progressão da disfunção motora com o tratamento, elaborou-se este ensaio clínico para confirmar a eficácia e segurança da edaravona em pacientes com ELA. O período de estudo foi de 36 semanas: um período de pré-observação de 12 semanas antes do início do primeiro ciclo, seguido por um período de tratamento de 24 semanas.[21]

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação da ALSFRS-R. Os desfechos secundários foram as alterações na capacidade vital forçada (CVF), na força de preensão, na força de pinça, na pontuação da Escala de Norris Modificada, no ALSAQ-40 (Questionário de Avaliação da ELA) e no tempo até progressão da doença ou morte.[21]

Os pacientes foram tratados com placebo (n=104) e edaravona (n=102). O primeiro ciclo de tratamento consistiu em 14 dias de administração do medicamento em estudo (edaravona, 60 mg por dia), seguido por um período de observação de 14 dias. No ciclos de 2 a 6, a edaravona foi administrada durante 10 dias dos 14 dias do período de administração do medicamento, seguido por um período de 14 dias antes da próxima aplicação.[21]

As alterações na ALSFRS-R durante o tratamento de 24 semanas foram –6,35 ± 0,84 no grupo placebo (n=99) e –5,70 ± 0,85 no grupo edaravona (n=100), com uma diferença de 0,65 ± 0,78 (*p*=0,411). Nenhuma diferença significativa entre grupos foi observada.[21] As alterações na pontuação da ALSFRS-R durante o tratamento, de acordo com a categoria diagnóstica, ou seja, "definitivo", "provável" e "provável com suporte laboratorial", são mostradas na **figura 3**.[21]

Figura 3. Alteração na pontuação da ALSFRS-R por categoria diagnóstica durante o tratamento



Adaptada de: Abe K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(7-8):610-7.[21]

Os eventos adversos totalizaram 88,5% (92/104) no grupo placebo e 89,2% (91/102) no grupo edaravona. Os níveis e frequências de EAs relatados foram semelhantes nos dois grupos.[21]

Em conclusão, não houve diferença estatística entre placebo e edaravona quando avaliou-se a redução de ALSFRS-R.[21]

Análise *post hoc* do estudo de fase 3 (MCI186-16)

Neste estudo, realizou-se uma análise *post hoc* para avaliar subgrupos com o objetivo de identificar aquele cuja resposta ao tratamento com edaravona apresentasse significância estatística.[22]

Dois subgrupos foram definidos como EESP e dpEESP2y:

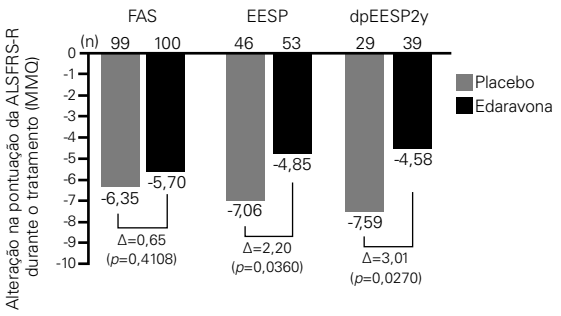
» O EESP era a subpopulação de eficácia esperada, com CVF ≥80% e ≥2 pontos para todas as pontuações de itens na ALSFRS-R antes do tratamento.[22]

» O dpEESP2y era a subpopulação de maior eficácia esperada dentro do EESP com diagnóstico de ELA "definitiva" ou "provável" de acordo com os critérios de diagnóstico El Escorial revisados em Airlie House e início da doença nos dois anos anteriores.[22]

Os critérios de diagnóstico El Escorial revisados em Airlie House contemplam os componentes clínicos, eletrodiagnósticos e patológicos da ELA e determinam quatro grupos: ELA clinicamente definitiva, clinicamente provável, clinicamente provável com suporte laboratorial e possível.[23]

O objetivo primário da análise *post hoc* foi a alteração na pontuação da ALSFRS-R durante o período de tratamento de 24 semanas. As diferenças intergrupos da alteração da média de mínimos quadrados (MMQ) do escore ALSFRS-R ± erro-padrão durante o tratamento foram 0,65 ± 0,78 (p=0,4108) no conjunto de análise completo, 2,20 ± 1,03 (p=0,0360) no EESP e 3,01 ± 1,33 (p=0,0270) para o grupo dpEESP2y.[22] As diferenças entre o tratamento com placebo e edaravona no conjunto completo de análise, EESP e dpEESP2y, são mostradas na **figura 4**.

Figura 4. Alterações no escore ALSFRS-R durante o tratamento para todos os participantes, EESP e dpEESP2y



MMQ: média dos mínimos quadrados; FAS: *full analysis set* (análise do conjunto completo).

Adaptada de: EDARAVONE (MCI186) ALS 16 STUDY GROUP. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):11-19.[22]

Houve uma diferença significativa intergrupos tanto para EESP quanto para dpEESP2y. As diferenças intergrupos foram maiores para o EESP e dpEESP2y do que para o conjunto completo de análise, e a diferença foi maior para o dpEESP2y do que para o EESP.[22]

No que diz respeito à segurança, não houve problemas de segurança notáveis nas subpopulações EESP e dpEESP2y em relação à incidência de eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves (EAGs) em comparação com o grupo placebo.[22]

A edaravona exibiu eficácia no subgrupo dpEESP2y. Com base nessa conclusão, o segundo estudo de fase 3 em pacientes com ELA que preencheram os critérios dpEESP2y foi posteriormente realizado no Japão.[22]

Estudo de extensão do MCI186-16 (MCI186-17)

Após o primeiro estudo de fase 3, este estudo de extensão avaliou a eficácia e segurança do uso de edaravona em longo prazo.[24]

Os pacientes tratados com edaravona no estudo de fase 3 com 24 semanas de duração (ciclos 1 a 6) foram randomizados para receber edaravona (E-E) ou placebo (E-P) no período duplo-cego subsequente de 24 semanas (ciclos 7 a 12). Além disso, todos os pacientes tratados com placebo no estudo de fase 3 foram trocados para edaravona (P-E) nos ciclos de 7 a 12 do estudo de extensão. Posteriormente, todos os pacientes receberam edaravona durante 12 semanas (ciclos 13 a 15).[24]

As populações de análise foram o conjunto completo (n=180; 48, 44 e 88 pacientes nos grupos E-E, E-P e P-E, respectivamente) e a subpopulação de eficácia esperada (EESP; n=96; 27, 25 e 44 pacientes nos grupos E-E, E-P e P-E, respectivamente) definida pela análise *post hoc* do estudo de fase 3. Os desfechos foram semelhantes ao estudo de fase 3.[24]

A MMQ e o erro-padrão da diferença intergrupo (E-E *vs.* E-P) da alteração no escore da ALSFRS-R dos ciclos 7 a 12 foram de 1,1 ± 0,93 (p=0,2176) para o conjunto de análise completo e 1,8 ± 1,14 (p=0,1127) para o grupo EESP.[24]

Embora a diferença não tenha sido significativa para a alteração da pontuação da ALSFRS-R entre os grupos E-E e E-P para o conjunto de análise completo ou para o grupo EESP durante o período duplo-cego deste estudo de extensão, a diferença entre os grupos E-E e E-P foi maior para o grupo EESP do que para o conjunto de análise completo, como também havia sido constatado no primeiro estudo de fase 3. É importante notar que as alterações no escore ALSFRS-R no grupo EE foram quase lineares durante todo o período dos ciclos 1 a 15 (60 semanas) com administração de 60 mg de edaravona.[24] **(Figura 5)**

A incidência de EAGs associados à progressão da ELA foi maior para o grupo EE do que para o EP.[24] A conclusão desse estudo foi que a edaravona apresenta eficácia potencial por até 15 ciclos quando usada no tratamento de pacientes da EESP com monitoramento cuidadoso de segurança.[24]

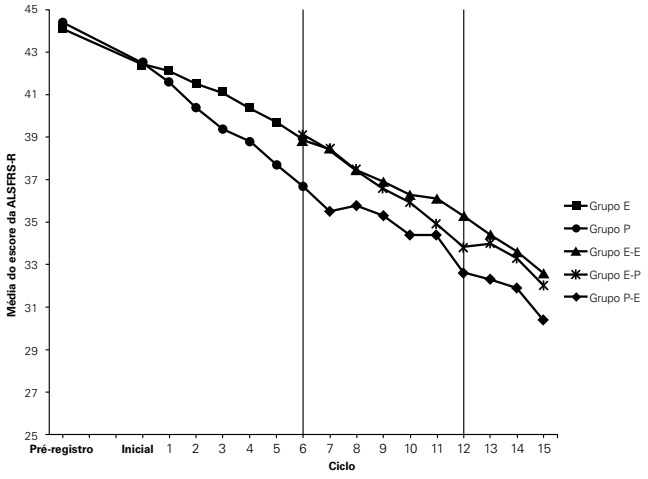
Análise *post hoc* do MCI186-17, o estudo de extensão do MCI186-16

Esta análise *post hoc* do período de 24 semanas controlada por placebo do MCI186-17 relata os resultados para pacientes que atenderam aos critérios do dpEESP2y no início do estudo MCI186-16.[25]

O grupo dpEESP2y consistiu em um total de 67 pacientes: 22 pacientes no grupo E-E, 16 pacientes no grupo E-P e 29 pacientes no grupo P-E. A diferença das MMQs nas alterações da ALSFRS-R entre o grupo E-E e o grupo E-P foi de 2,79 ± 1,51 no dpEESP2y (p=0,0719).[25]

Das três populações de estudo, (FAS, EESP e dpEESP2y), o dpEESP2y apresentou a maior diferença entre edaravona e placebo, embora ambas as subpopulações tenham apresentado diferenças maiores em relação ao conjunto de análise completo.[25]

Figura 5. Alterações do escore ALSFRS-R no primeiro estudo de fase 3 e neste estudo de extensão para o grupo EESP



Edaravona n=	54	54	54	53	53	53	53	52	27	27	27	26	26	26	25	25	23	E-E
									25	25	25	25	24	24	23	22	23	E-P
Placebo n=	50	50	49	48	46	44	45	44	44	40	41	40	38	40	37	37	36	P-E

Adaptada de: Writing Group on Behalf of the Edaravone (MCI186) ALS 17 Study Group. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):20-31.[24]

Voltar Avançar

Esse padrão foi evidente tanto no MCI186-16 quanto no MCI186-17.[25] As alterações na pontuação da ALSFRS-R durante todo o tratamento do ciclo 1 ao ciclo 15 estão na **figura 6**.[25]

Esta análise *post hoc* sugeriu um efeito clínico da edaravona em pacientes com ELA que atendem aos critérios dpEESP2y no início do estudo. Esse efeito pode ser duradouro por mais de 24 semanas.[25]

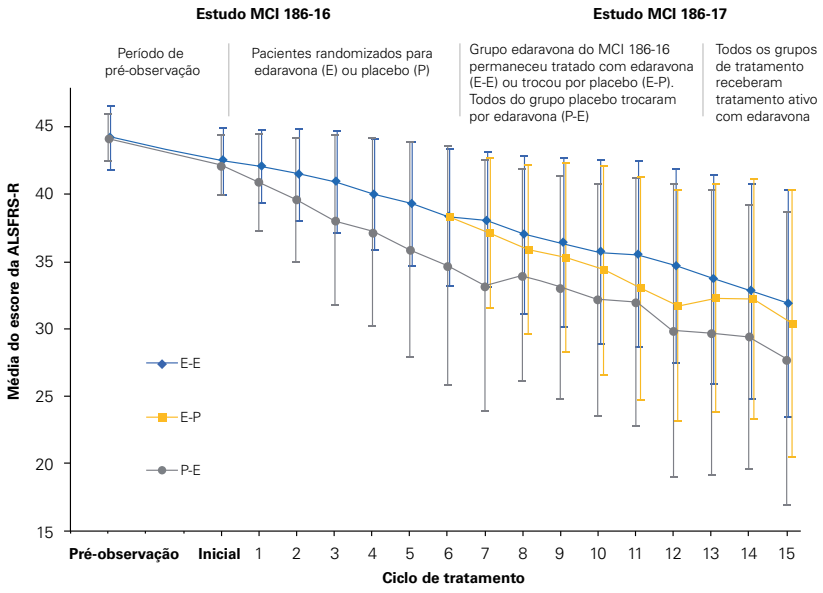
Estudo exploratório de fase 3 realizado no Japão (MCI186-18)

Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 25 participantes com estágio de grau 3 da Classificação de Gravidade da ELA do Japão (pacientes que necessitam de assistência para alimentação, excreção ou deambulação) com o objetivo de explorar a eficácia e segurança da edaravona para esse grupo.[26]

O período de estudo, o esquema de tratamento e os desfechos foram semelhantes aos do primeiro estudo fase 3.[26] Os pacientes receberam edaravona (n=13) ou placebo (n=12) durante seis ciclos.[26]

A alteração MMQ ± erro-padrão da pontuação ALSFRS-R durante o tratamento de 24 semanas foi de –6,52±1,78 no grupo da edaravona e –6,00±1,83 no grupo do placebo; a diferença de –0,52±2,46 não foi estatisticamente significativa (*p*=0,835).[26] A incidência de EAs foi de 92,3% (12/13) no grupo edaravona e 100,0% (12/12) no grupo placebo.[26]

Figura 6. Média ± desvio-padrão (DP) da pontuação da ALSFRS-R por ciclo de tratamento no grupo dpEESP2y nos estudos MCI186-16 e MCI186-17



E (n)	40	40	40	39	39	39	39	38	22	22	22	21	21	21	20	20	18	E-E
									16	16	16	16	15	15	14	13	14	E-P
P (n)	32	32	31	30	29	28	29	29	29	26	26	25	23	25	23	23	23	P-E

Adaptada de: Takahashi F, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):32-9.[25]

Voltar Avançar

Dessa forma, não houve diferença intergrupo nas alterações no escore ALSFRS-R, porém a segurança da edaravona mais uma vez foi confirmada.[26]

Estudo pivotal MCI186-19

Uma análise *post hoc* do primeiro estudo de fase 3 revelou que pacientes em estágio inicial com diagnóstico definitivo ou provável de ELA apresentaram uma magnitude de efeito maior com o tratamento com edaravona do que a população completa do estudo. Dessa forma, o estudo pivotal MCI186-19 avaliou a segurança e eficácia da edaravona em uma população de pacientes definida prospectivamente que atendiam aos seguintes critérios: ELA definitiva ou provável, pontuação de pelo menos 2 em todos os 12 itens da ALSFRS-R, CVF de pelo menos 80%, e duração da doença desde o primeiro sintoma (qualquer sintoma de ELA) de 2 anos ou menos.[27]

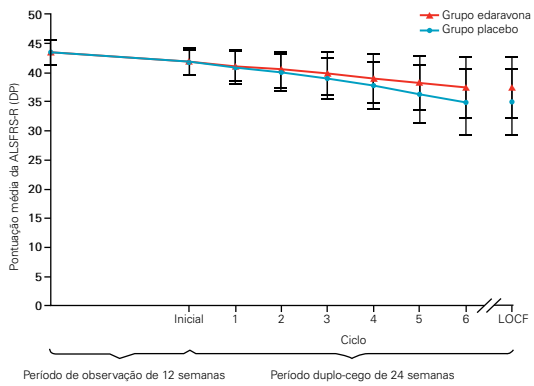
Após o período de observação de 12 semanas, os pacientes elegíveis foram randomizados (1:1) para receber edaravona (n=68) ou placebo (n=66) em um tratamento com 24 semanas de duração total.[27] No total, 91% dos pacientes tanto do grupo placebo quanto do grupo edaravona estavam em tratamento com riluzol, o qual foi mantido durante o estudo.[27]

Em cada ciclo, a edaravona (60 mg, diluídos com aproximadamente 100 mL de solução salina) ou placebo (quantidade equivalente de solução salina) foram administrados por meio de infusão intravenosa de 60 minutos, uma vez ao dia.[27] No ciclo 1, o medicamento em estudo foi administrado durante 14 dias consecutivos, seguido por um período sem medicamento de 2 semanas. No ciclo 2 e posteriormente, o medicamento do estudo foi administrado durante 10 dias em um período de 14 dias, seguido por um período sem medicamento de 2 semanas.[27]

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação da ALSFRS-R. As avaliações foram feitas antes do período de observação de 12 semanas, antes do início do ciclo 1 e no final de cada ciclo (após o período sem medicamento de 2 semanas e antes da primeira dose do ciclo seguinte).[27]

As pontuações médias da ALSFRS-R durante o período do estudo são mostradas na **figura 7** por grupo de tratamento. Desde o início até o final do ciclo 6 (ou descontinuação), a diferença média dos mínimos quadrados nas pontuações médias da ALSFRS-R entre os grupos de tratamento foi de 2,49 a favor da edaravona (IC de 95%: 0,99-3,98; *p*=0,0013).[27]

Figura 7. Pontuações médias da ALSFRS-R durante o tratamento



Número de partipantes									
Edaravona	69	69	69	67	68	68	68	68	65
Placebo	68	68	67	66	65	63	63	61	56

Os dados foram imputados pelo método LOCF para os pacientes com valores faltantes no final do ciclo 6, desde que tivessem completado pelo menos o ciclo 3. ELA: esclerose lateral amiotrófica; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional de ALS Revisada. LOCF: última observação realizada.

Adaptada de: Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Lancet Neurol. 2017;16(7):505-512.[27]

Em relação aos EAs, 11 (16%) pacientes tratados com edaravona e 16 (24%) com placebo apresentaram EAGs. Um (1%) paciente tratado com edaravona e quatro (6%) com placebo apresentaram EAs que levaram à descontinuação (um caso de disfagia no grupo edaravona e um de dispneia, dois distúrbios respiratórios e uma erupção cutânea no grupo placebo).[27]

A edaravona demonstrou eficácia em um subconjunto de pessoas com ELA que preencheram determinados critérios, mostrando um declínio significativamente menor na pontuação da ALSFRS-R em comparação com o placebo.[27]

Análise de segurança da edaravona em três estudos randomizados e controlados por placebo

Esta análise de segurança integrada se baseou nos primeiros seis ciclos (24 semanas) de três ensaios randomizados e controlados por placebo (período duplo-cego do MCI186-16, MCI186-18 e MCI186-19).[28]

A análise de segurança integrada incluiu um total de 368 pacientes (184 pacientes em cada grupo). Destes, 94,6% dos pacientes do grupo edaravona e 90,2% dos pacientes do grupo placebo completaram seis ciclos de tratamento.[28]

A incidência global de EAs emergentes do tratamento (EAETs) foi comparável entre a edaravona e o placebo (87,5% *vs.* 87,0%, respectivamente). As incidências globais de EAs que levaram à descontinuação, reações adversas a medicamentos e EAGs emergentes do tratamento foram maiores no grupo placebo em comparação com o grupo edaravona.[28] **(Tabela 1)**

Os EAETs com desfecho fatal (quatro mortes com edaravona [2,2%] em comparação com duas com placebo [1,1%]) foram causados por insuficiência respiratória ou distúrbio respiratório que ocorreu em pacientes com ELA avançada.[28]

Tabela 1. Visão geral dos EAETs, análise integrada de segurança (ciclos 1 a 6)

	Edaravona		Placebo	
	N = 184		N = 184	
	n (%)	Nº de eventos	n (%)	Nº de eventos
EAs	161 (87,5)	487	160 (87,0)	501
EAs que levaram à descontinuação	4 (2,2)	4	10 (5,4)	10
Reações adversas ao medicamento (RAMs)	19 (10,3)	23	26 (14,1)	30
EAGs	1 (0,5)	1	3 (1,6)	3
RAMs graves	32 (17,4)	46	41 (22,3)	60
Morte	4 (2,2)	4	2 (1,1)	2

Adaptada de: Kalin A, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):71-79.[28]

Dentre os EAETs que ocorreram com incidência de ≥2%, as maiores incidências no grupo edaravona em comparação com placebo foram: contusão (14,7% *vs.* 8,7%), distúrbio da marcha (12,5% *vs.* 9,2%), dor de cabeça (8,2% *vs.* 5,4%), eczema (6,5% *vs.* 2,2%), dermatite de contato (6,0% *vs.* 3,3%), distúrbio respiratório (4,3% *vs.* 1,1%) e presença de glicose na urina (3,8% *vs.* 1,6%).[28]

Os dados coletados de três estudos duplos-cegos revelaram que, embora alguns EAETs fossem mais comuns no grupo da edaravona em comparação com o placebo, as incidências gerais de EAGs, mortes e interrupções devido a EAs foram semelhantes ou menores para a edaravona em comparação com o placebo.[28]

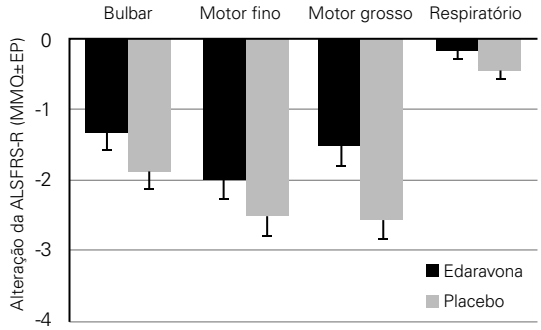
Análise *post hoc* do estudo MCI186-19

Esta análise *post hoc* do estudo MCI186-19 examinou a distribuição das alterações dos pacientes no escore total da ALSFRS-R desde o início do estudo para cada paciente nos grupos de tratamento e a mudança na distribuição pelo tratamento com edaravona.[29]

A edaravona pareceu descritivamente favorecida em todos os quatro domínios da ALSFRS-R com a maior magnitude de diferença observada no domínio motor grosso (1,05 ± 0,32), seguido pelos domínios bulbar (0,53 ± 0,28), motor fino (0,50 ± 0,33) e respiratório (0,28 ± 0,15).[29] **(Figura 8)**

As distribuições das alterações na pontuação total da ALSFRS-R desde o início do estudo até o final do ciclo seis pareceram mudar com o tratamento com edaravona: 39% dos pacientes no grupo de edaravona apresentaram declínio funcional mínimo (alteração: +1 a –2) após seis ciclos comparados com 13% dos pacientes no grupo placebo.[29]

Figura 8. Mudanças em quatro domínios na pontuação da ALSFRS-R desde o início até o final do ciclo 6



MMQ: média dos mínimos quadrados; EP: erro-padrão.

Adaptada de: Takei K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):49-54.[29]

Nesta população, a alteração global na distribuição sugere que o efeito do declínio lento da ALSFRS-R foi impulsionado pela maioria dos pacientes que responderam ao tratamento, em vez de uma resposta ao tratamento limitada a um subtipo específico de paciente.[29]

O resultado consistente da análise *post hoc* com diferentes abordagens demonstra a robustez estatística da análise primária pré-especificada. Além disso, observou-se desaceleração no declínio funcional ao longo de 24 semanas em todas as regiões anatômicas avaliadas. Essa observação seria consistente com os supostos efeitos neuroprotetores contra o desenvolvimento de danos oxidativos inespecíficos a essas regiões anatômicas.[29]

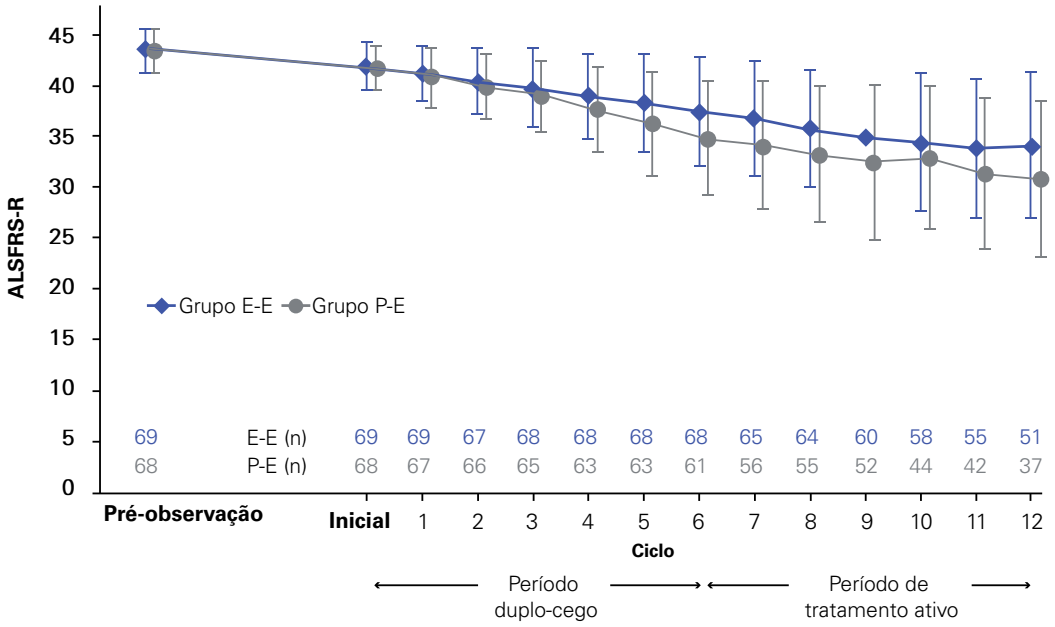
Estudo de extensão de braço aberto de 24 semanas

Após as 24 semanas do estudo MCI186-19, houve seguimento com tratamento aberto durante mais 24 semanas. No total, 123 pacientes continuaram no período de tratamento ativo: 65 do grupo tratado com edaravona (grupo E-E) e 58 pacientes do placebo (grupo P-E).[30]

A alteração média ± desvio-padrão na pontuação da ALSFRS-R desde o início do ciclo 1 até o final do ciclo 6 foi de –4,1 ± 3,4 no grupo E-E *vs.* –6,9 ± 5,1 no grupo P-E. Durante todo o período, a mudança desde o ciclo 1 até o final do ciclo 12 foi de –8,0 ± 5,6 no grupo E-E *vs.* –10,9 ± 6,9 no grupo P-E.[30] **(Figura 9)**

Neste período, a pontuação da ALSFRS-R mudou quase linearmente ao longo dos ciclos 1 a 12 no grupo tratado com edaravona por 48 semanas, sem deterioração súbita na porcentagem da CVF ou na escala *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40).[30]

Figura 9. Escore ALSFRS-R para o conjunto de análise completo (média ± desvio-padrão)



Adaptada de: Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):55-63.[30]

As incidências de EAs e EAGs, bem como alterações nos valores dos exames laboratoriais, foram semelhantes nos grupos E-E e P-E.[30]

Análise *post hoc* da extensão do estudo MCI186-19

Análises *post hoc* para os desfechos de eficácia foram realizadas para determinar se a diferença observada durante o período duplo-cego inicial de 24 semanas poderia ser mantida por mais 24 semanas do período de extensão. A eficácia foi analisada para o conjunto de análise completo, definido como todos os pacientes randomizados com ELA que receberam o medicamento do estudo e apresentaram pelo menos um ponto de dados de eficácia após a linha de base. Dessa forma, a população de análise *post hoc* incluiu 69 pacientes do grupo E-E e 67 do grupo P-E.[31]

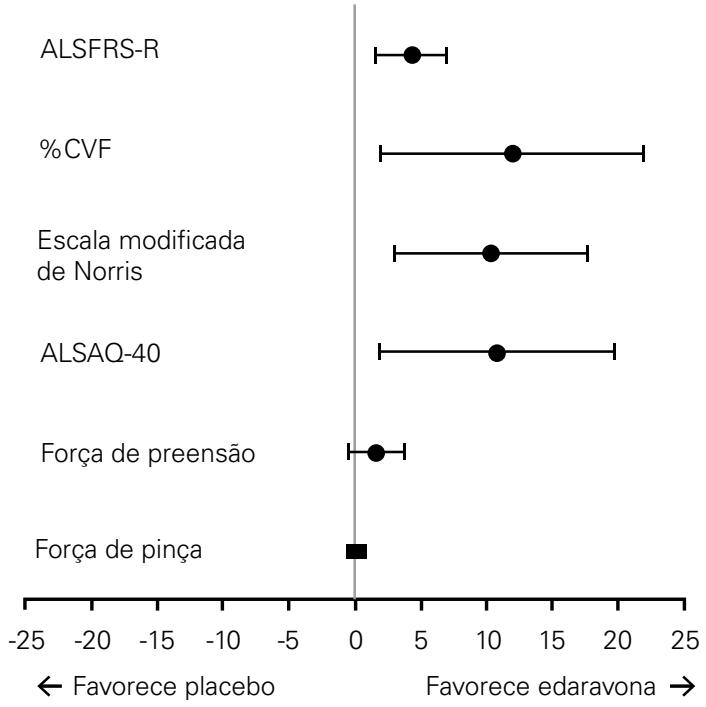
Os pacientes tratados com edaravona por 48 semanas apresentaram declínio significativamente menor na pontuação total da ALSFRS-R do que os pacientes tratados com placebo por 24 semanas antes de receberem edaravona (MMQ ± erro-padrão: 4,17 ± 1,40, *p*=0,0037).[31]

Após incorporar seis óbitos (dois em E-E e quatro em P-E), a análise da Avaliação Combinada de Função e Sobrevivência (*Combined Assessment of Function and Survival*, CAFS) mostrou efeito positivo para E-E em comparação com P-E (MMQ ± erro-padrão: 32,51 ± 12,24, *p*=0,0089).[31]

Além disso, a diferença no efeito do tratamento entre edaravona e o placebo no período duplo-cego inicial de 24 semanas pareceu se sustentar durante as 48 semanas de tratamento quando avaliado por % de CVF, Escala de Norris Modificada e ALSAQ-40.[31] **(Figura 10)**

Houve também uma diferença significativa em progressão da doença ou morte entre os grupos de tratamento E-E e P-E em 48 semanas; 10 pacientes no grupo E-E e 19 pacientes no grupo P-E apresentaram esses eventos (teste *log-rank*, *p*=0,0193; teste de Wilcoxon, *p*=0,0347).[31]

Figura 10. Comparações de eficácia de edaravona e placebo desde o início do ciclo 1 até o final do ciclo 12 de tratamento para o conjunto de análise completo (MMRM)



As diferenças das MMQs nas pontuações são mostradas com intervalos de confiança de 95%. IC: intervalo de confiança. ALSAQ-40: Questionário de Avaliação-40 Itens para ELA; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da ELA-R; %CVF: % capacidade vital forçada; MMQ: média dos mínimos quadrados; MMRM: modelo misto para medidas repetidas.

Adaptada de: Takei K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):64-70.[31]

Em conclusão, os pacientes que receberam tratamento com edaravona durante 48 semanas apresentaram menos perda funcional do que os pacientes que receberam 24 semanas de tratamento com edaravona após 24 semanas de placebo.[31] As diferenças observadas na pontuação total da ALSFRS-R, %CVF, escala de Norris modificada e ALSAQ-40 foram mantidas em pacientes que receberam edaravona por mais 24 semanas, sugerindo um potencial benefício clínico do início precoce do tratamento com edaravona.[31]

Análise *post hoc* de 48 semanas de tratamento com edaravona

Após esses resultados positivos, realizou-se uma análise *post hoc* do estudo aberto, comparando o efeito da edaravona com o do placebo durante 24 semanas, seguido de edaravona durante 24 semanas, ou para placebo planejado desde o início até a semana 48.[32]

No total, 53 pacientes tratados apenas com edaravona (E-E) e 40 pacientes que receberam placebo por 24 semanas, seguido por edaravona por 24 semanas (P-E), completaram o período de tratamento aberto.[32]

A alteração na pontuação da ALSFRS-R permaneceu significativamente menor para o grupo de tratamento com edaravona do que para o grupo placebo até a semana 48.[32] Com uma diferença significativa entre a edaravona e o placebo já observada na semana 24 (−5,0 *vs.* −7,5, diferença da média dos mínimos quadrados = 2,5, p=0,0013; uma diferença de 33%), esses resultados sugeriram que os benefícios da edaravona em relação ao placebo foram mantidos ao longo das 48 semanas de tratamento (-8,0 *vs.* -13, p<0,0001; uma diferença de 38%).[32] Além disso, o declínio funcional parece menor para os pacientes tratados com placebo que mudaram para edaravona na semana 24 do que para aqueles que permaneceram com placebo até a semana 48 (-10,9 *vs.* -13,0).[32]

Essas análises sugerem que a edaravona é benéfica em pacientes com ELA, em comparação com o placebo, mesmo após 6 meses de tratamento com placebo, e a eficácia é mantida por até 1 ano.[32]

Análise *post hoc* das pontuações dos itens da ALSFRS-R do estudo MCI186-19

A partir dos dados do estudo MCI186-19, este estudo analisou o tempo até o evento e avaliou as probabilidades cumulativas de reduções nas pontuações dos itens da ALSFRS-R e nas pontuações dos subdomínios do ALSAQ-40 para identificação das características clínicas protegidas pelo tratamento com edaravona.[33]

O tratamento com edaravona foi associado ao menor declínio funcional em comparação com o placebo, conforme medido não apenas pela pontuação total da ALSFRS-R, mas também em muitas pontuações individuais de itens da ALSFRS-R.[33]

O atraso na redução de ≥1 ponto no escore dos itens da ALSFRS-R esteve presente em quatro itens (não ajustado): 2 (salivação), 8 (caminhar), 9 (subir escadas) e 11 (ortopneia), e em dois itens (após correção para comparações múltiplas com o método de Bonferroni) com significância estatística: 8 (caminhar; p=0,0006) e 9 (subir escadas; p=0,0005).[33]

A mediana do tempo até o evento do grupo edaravona ocorreu mais de duas vezes mais tarde para os itens 8 (caminhar) e 9 (subir escadas) em comparação com o grupo placebo.[33] **(Figura 11)**

Esses resultados de diferenças significativas em subir escadas e caminhar apoiam a hipótese de que a função motora grossa é mais beneficiada pelo tratamento com edaravona.[33]

Estudos de evidência do mundo real

Estudo retrospectivo dos Estados Unidos

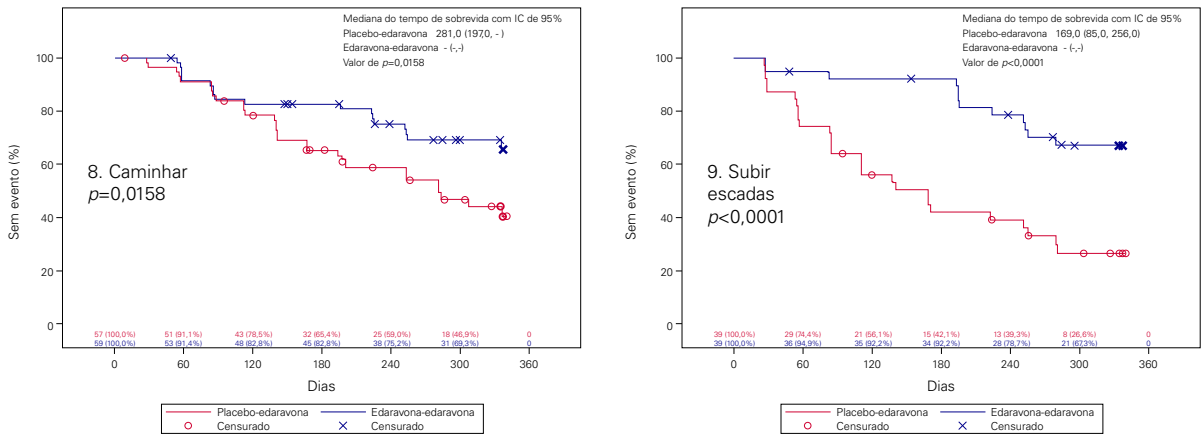
Esta análise observacional exploratória retrospectiva de eficácia comparativa incluiu pacientes com ELA inscritos em um banco de dados de 8 de agosto de 2017 a 31 de março de 2020. A correspondência pelo escore de propensão identificou 318 pacientes tratados com edaravona intravenosa (casos) e 318 pacientes não tratados com edaravona (controles). Em ambos os grupos, 208 pacientes (65,4%) tinham histórico de prescrição de riluzol.[34]

Combinados com os resultados do ensaio de fase 3, que demonstrou que a edaravona IV retardou a taxa de declínio funcional em 33% (p=0,0013) em comparação com o placebo, conforme avaliado pela ALSFRS-R em 24 semanas. Esses resultados fornecem suporte adicional de que a edaravona IV pode apresentar benefícios funcionais em pacientes com ELA no mundo real.[32,34]

Radicava® (edaravona) para ELA: experiência após um ano de lançamento nos EUA

O objetivo deste estudo foi obter mais informações sobre o uso de Radicava® 1 ano após o lançamento, incluindo dados do mundo real sobre EAs de relatórios de farmacovigilância pós-comercialização.[35]

Figura 11. Transição dos itens 8. Caminhar e 9. Subir escadas da ALSFRS-R



Os dados do grupo placebo (incluindo o grupo placebo-edaravona na extensão aberta) são mostrados em linhas vermelhas com círculos, enquanto os dados do grupo edaravona (e edaravona-edaravona) são mostrados em linhas azuis com símbolos x.

Adaptada de: Brooks BR, et al. Muscle Nerve. 2022;65(2):180-6.[33]

A análise foi realizada por meio da coleta de dados de uso do Radicava® e de uma pesquisa com 75 médicos. Os EAs foram identificados a partir de um banco de dados de segurança pós-comercialização de 8 de agosto de 2017 a 3 de agosto de 2018 (data limite).[35]

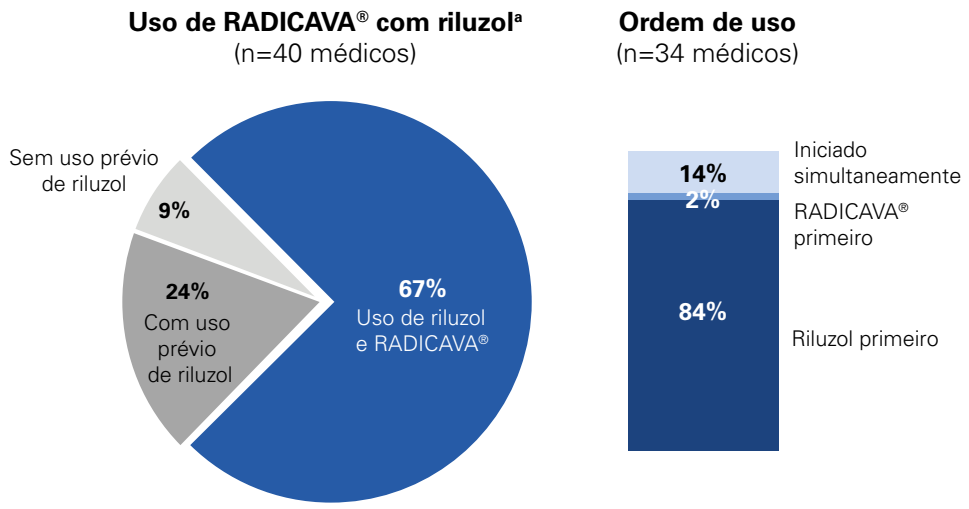
Em 6 de agosto de 2018, 3.007 pacientes com ELA haviam sido tratados com Radicava®. Destes, cerca de 1.006 pacientes interromperam o tratamento durante esse período. No total, com base no *feedback* dos médicos, as razões para a descontinuação incluíram progressão da doença, influência do médico prescritor, encargos financeiros e dos seguros de saúde, carga do cuidador, ensaios clínicos e efeitos adversos.[35]

Cerca de 67% dos pacientes tratados com Radicava® também estavam recebendo riluzol, tendo a maioria começado a recebê-lo antes de Radicava®.[35] **(Figura 12)**

Os resultados da pesquisa indicaram que 43% dos pacientes receberam infusões em casa, 32%, no consultório médico e 26%, em outro local. A maioria dos pacientes (59%) recebeu as infusões por meio de cateter implantável.[35]

Os EAs mais frequentemente relatados foram ineficácia do medicamento, morte (não especificada), resposta terapêutica inesperada, astenia, fadiga, distúrbios da marcha, progressão da doença, fraqueza muscular, queda e dispneia.[35] Apenas um caso grave de reação anafilática/hipersensibilidade foi relatado.[35] Embora tenha sido demonstrado que a edaravona retarda o declínio funcional físico em comparação com o placebo, não é uma cura; portanto, a progressão da doença é esperada.[35]

Figura 12. O gráfico à esquerda mostra dados de pesquisas médicas dos 40 médicos que administraram RADICAVA®, mostrando taxas de uso com riluzol. O gráfico à direita representa a ordem de uso de RADICAVA® e riluzol para os 34 médicos que relataram indicar ambos os medicamentos para os pacientes



Adaptada de: Jackson C, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(7-8):605-610.[35]

Voltar

4. Perguntas frequentes sobre ELA e edaravona

1. Qual é a indicação de uso de RADICAVA® (edaravona)?

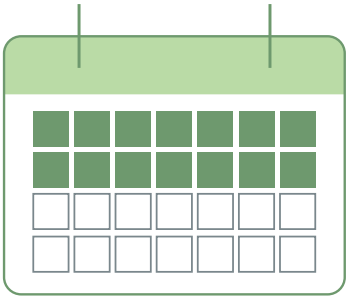
RADICAVA® (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA).[18]

2. Como deve ser a infusão do medicamento?

RADICAVA® (edaravona) deve ser administrado por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:[18]

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

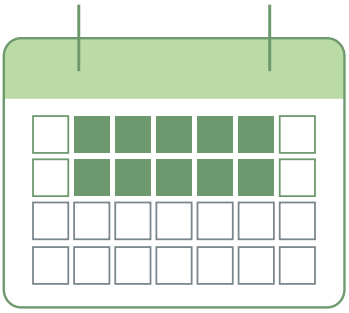
Este calendário mostra um exemplo de agendamento das infusões:



Primeiro ciclo de tratamento:

14 dias de infusão

14 dias sem infusão



Ciclos de tratamento subsequentes:

10 dias de infusão em 14 dias

14 dias sem infusão

3. RADICAVA® (edaravona) precisa ser administrado por bomba de infusão?

Não. A administração de RADICAVA® não precisa ser realizada utilizando bomba de infusão. É recomendado diluir a solução de RADICAVA® (2 ampolas) em aproximadamente 100 mL de solução salina e administrar via intravenosa durante 60 minutos.[18]

4. RADICAVA® (edaravona) está coberto pelo PCDT de ELA?

Não, RADICAVA® (edaravona) ainda não é citado no PCDT de ELA.

5. RADICAVA® (edaravona) é coberto pelo plano de saúde?

Ainda não há a obrigatoriedade de cobertura pelos planos de saúde.

6. Onde posso comprar RADICAVA® (edaravona)?

Em *deliveries* homologadas pela Daiichi Sankyo:

» Oncopprod: https://oncoprod.com/contato

» 4Bio: https://www.4bio.com.br/contato/

7. Qual é a duração do tratamento com RADICAVA®?

O médico e o paciente devem conversar sobre a duração do tratamento com RADICAVA®, considerando a avaliação clínica do paciente.

8. Quais são os possíveis eventos adversos?

RADICAVA® pode causar EAGs, incluindo reações de hipersensibilidade (alérgicas) e reações alérgicas ao sulfito.[18]

A segurança de RADICAVA® foi avaliada em 184 pacientes com ELA em estudos controlados por placebo.[28] Os EAs mais comuns foram hematomas (contusão), 15%, distúrbios da marcha, 13%, e dor de cabeça, 10%.[28]

As informações de prescrição não exigem monitoramento da função renal ou hepática.[18]

Para obter mais informações sobre os resultados de segurança de RADICAVA®, leia a bula.[18]

9. Posso indicar RADICAVA® para gestantes e lactantes?

O uso de RADICAVA® durante a gravidez e lactação não é recomendado.[18]

A segurança da edaravona em mulheres grávidas não foi estabelecida e não existe informação disponível sobre a excreção da edaravona no leite materno humano.[18] Estudos em ratos mostraram que a edaravona foi excretada no leite materno.[18]

A categoria de risco na gravidez de RADICAVA® é D. Isso significa que esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.[18]

10. Posso indicar RADICAVA® para pacientes tomando riluzol ou outros medicamentos?

Sim. Em ensaios clínicos, o riluzol foi administrado com RADICAVA® em mais de 90% dos pacientes.[18] Certifique-se de perguntar ao paciente sobre todos os medicamentos utilizados, incluindo medicamentos com e sem prescrição, vitaminas e suplementos de ervas.

O mecanismo é desconhecido, mas o uso concomitante de edaravona com antibióticos eliminados por via renal, como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica, pode comprometer a função renal, visto que a edaravona é excretada principalmente pelos rins.[18]

11. Qual é o valor mensal do tratamento com RADICAVA®?

De acordo com a precificação da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de junho de 2023, o medicamento RADICAVA® possui um custo mensal de R$ 3.724,00 (considerando-se 18% de Imposto sobre Operações Relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação – ICMS) no primeiro mês de tratamento (14 caixas – 28 frascos), e de R$ 2.660,00 a partir do segundo mês de tratamento (10 caixas – 20 frascos).[36]

5. Associações de apoio para pacientes com ELA

ABrELA – Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica

A ABrELA é uma organização sem fins lucrativos que assiste pacientes com ELA, a família, os cuidadores e os profissionais da área da saúde que desejam obter mais informações sobre a esclerose lateral amiotrófica e seu tratamento.

Site: https://www.abrela.org.br/

Associação Pró-Cura da ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

A Pró-Cura promove assistência social e auxilia pacientes com ELA a terem mais qualidade de vida por meio da doação de insumos, empréstimos de aparelhos e capacitação de profissionais e cuidadores.

Site: https://procuradaela.org.br/

Instituto Paulo Gontijo

Os objetivos do Instituto Paulo Gontijo são:

Gerar conhecimento, ensino e informação sobre o diagnóstico, tratamento e pesquisa de ELA/Doença Neuromuscular (DNM).

Acolher e atender de forma gratuita e sem qualquer discriminação, pessoas com diagnóstico de ELA/DNM, e seu núcleo familiar, buscando apoiar o acesso às políticas sociais e seus direitos.

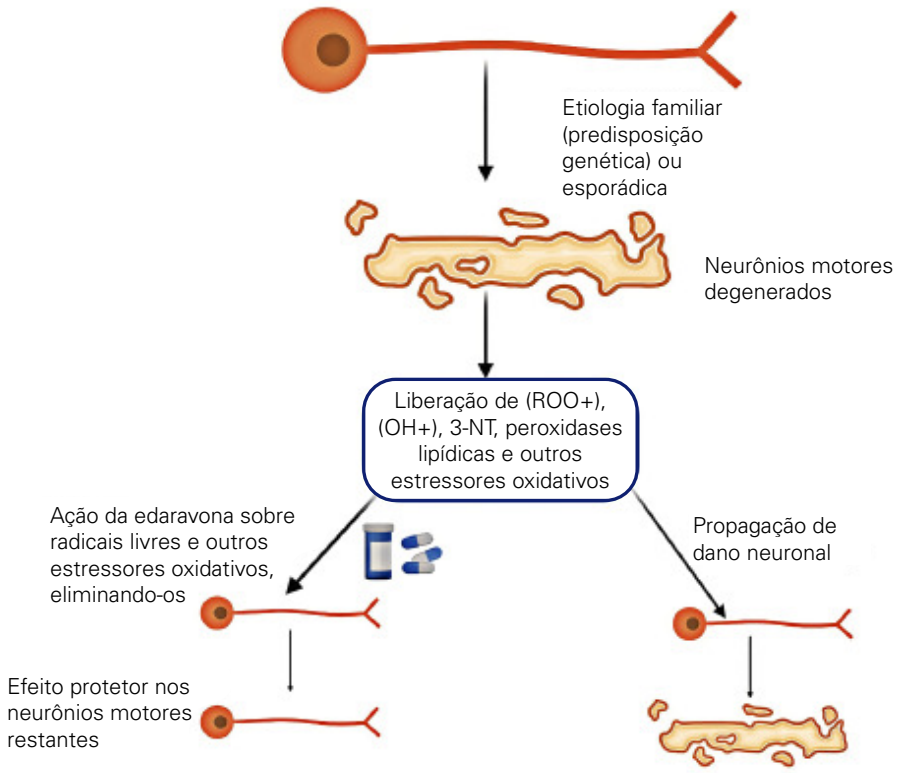
Incentivar e reconhecer a pesquisa científica de excelência que busca novos tratamentos e descobertas para a cura da ELA/DNM.

Site: https://ipg.org.br/

Voltar

Figuras ilustrativas

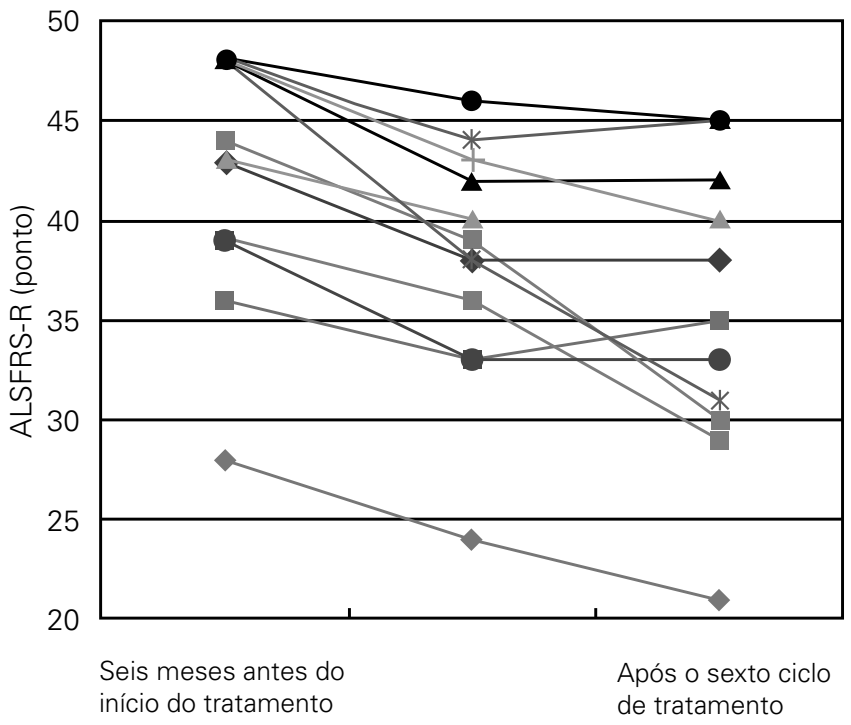
Figura 1. Mecanismo proposto de edaravona no tratamento da ELA



Adaptada de: Neupane P, et al. Cureus. 2023;15(1):e33746.[19]

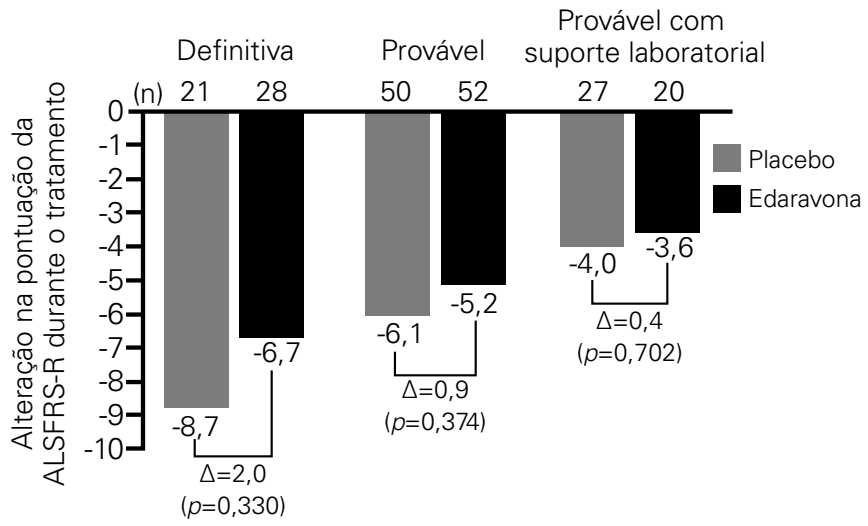
Avançar

Figura 2. Evolução temporal da alteração na pontuação da ALSFRS-R no grupo de tratamento de 60 mg



Adaptada de: Yoshino H, et al. Amyotroph Lateral Scler. 2006;7(4):241-5.[20]

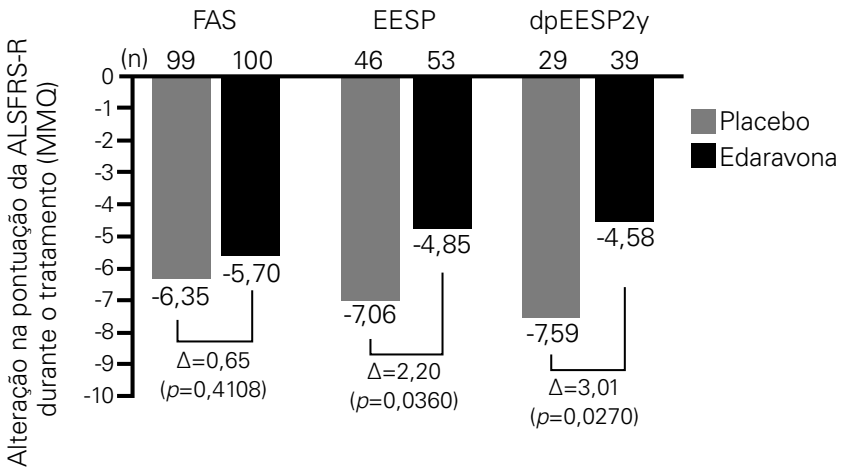
Figura 3. Alteração na pontuação da ALSFRS-R por categoria diagnóstica durante o tratamento



Adaptada de: Abe K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(7-8):610-7.[21]

Voltar Avançar

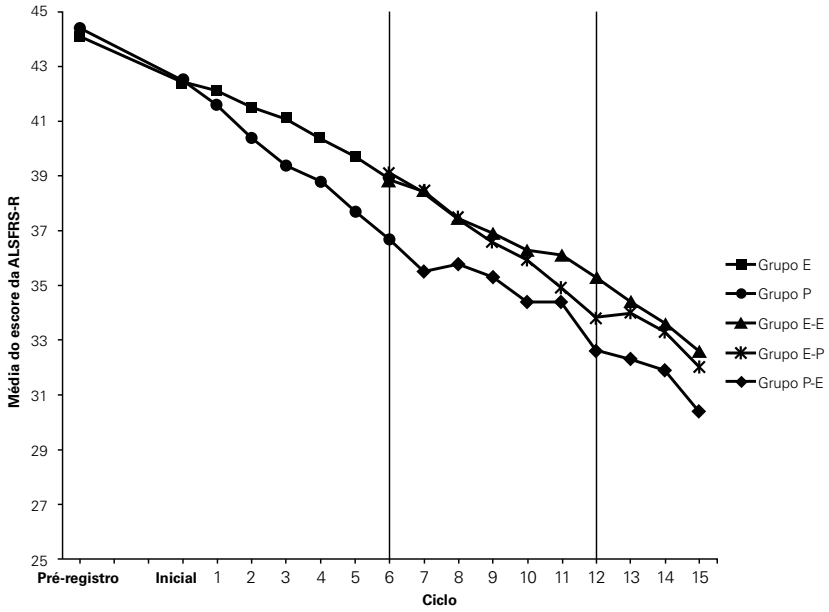
Figura 4. Alterações no escore ALSFRS-R durante o tratamento para todos os participantes, EESP e dpEESP2y



MMQ: média dos mínimos quadrados; FAS: *full analysis set* (análise do conjunto completo).

Adaptada de: EDARAVONE (MCI186) ALS 16 STUDY GROUP. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):11-19.[22]

Figura 5. Alterações do escore ALSFRS-R no primeiro estudo de fase 3 e neste estudo de extensão para o grupo EESP



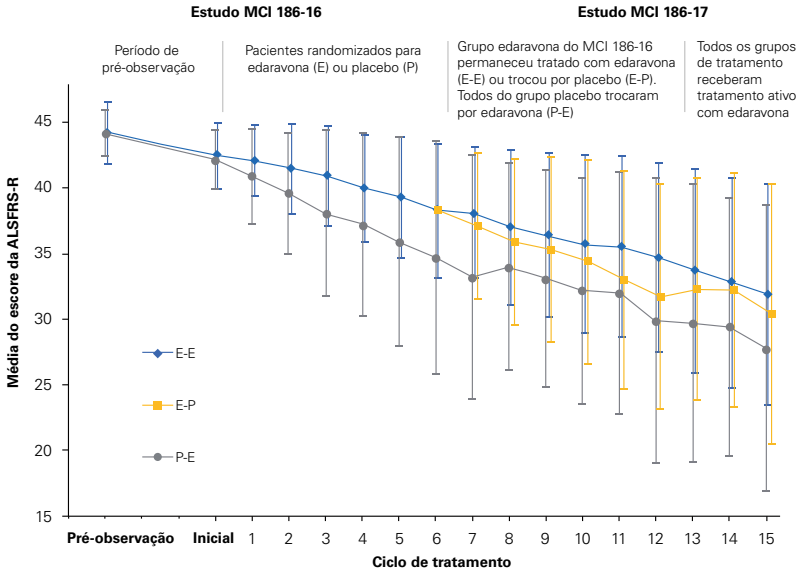
Edaravona n=	54	54	54	53	53	53	53	52	27	27	27	26	26	26	25	25	23	E-E
									25	25	25	25	24	24	23	22	23	E-P
Placebo n=	50	50	49	48	46	44	45	44	44	40	41	40	38	40	37	37	36	P-E

Adaptada de: WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI186) ALS 17 STUDY GROUP. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):20-31.[24]

Voltar

Avançar

Figura 6. Média ± desvio-padrão (DP) da pontuação da ALSFRS-R por ciclo de tratamento no grupo dpEESP2y nos estudos MCI186-16 e MCI186-17



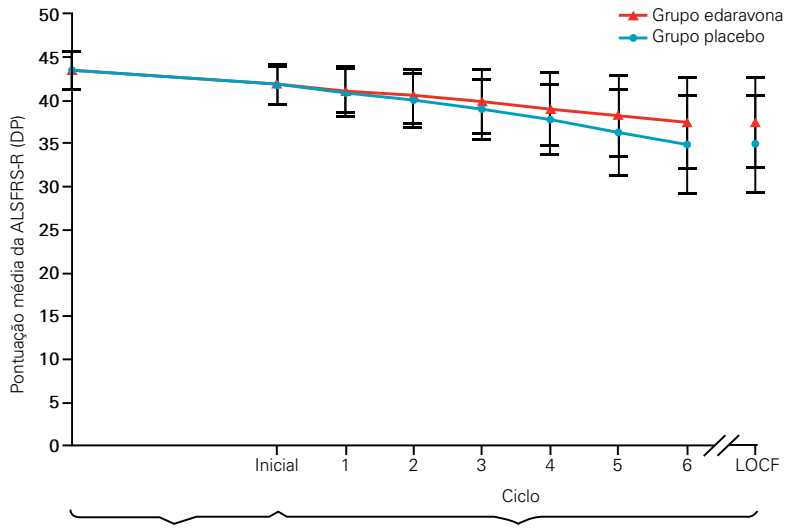
	Pré-observação	Inicial	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
E (n)	40	40	40	39	39	39	39	38	22	22	22	21	21	21	20	20	18	E-E
									16	16	16	16	15	15	14	13	14	E-P
P (n)	32	32	31	30	29	28	29	29	29	26	26	25	23	25	23	23	23	P-E

Adaptada de: Takahashi F, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):32-39.[25]

Voltar

Avançar

Figura 7. Pontuações médias da ALSFRS-R durante o tratamento



Número de partipantes									
Edaravona	69	69	69	67	68	68	68	68	65
Placebo	68	68	67	66	65	63	63	61	56

Os dados foram imputados pelo método LOCF para os pacientes com valores faltantes no final do ciclo 6, desde que tivessem completado pelo menos o ciclo 3. ELA: esclerose lateral amiotrófica; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional de ALS Revisada. LOCF: última observação realizada.

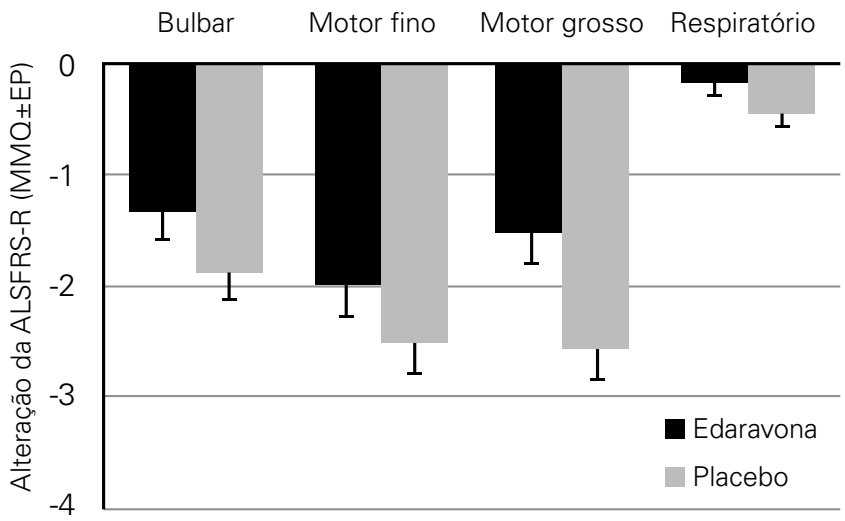
Adaptada de: Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Lancet Neurol. 2017;16(7):505-12.[27]

Tabela 1. Visão geral dos EAETs, análise integrada de segurança (ciclo 1 a 6)

	Edaravona		Placebo	
	N = 184		N = 184	
	n (%)	Nº de eventos	n (%)	Nº de eventos
Eventos adversos (EAs)	161 (87,5)	487	160 (87,0)	501
EAs que levaram à descontinuação	4 (2,2)	4	10 (5,4)	10
Reações adversas ao medicamento (RAMs)	19 (10,3)	23	26 (14,1)	30
EAs graves (EAGs)	1 (0,5)	1	3 (1,6)	3
RAMs graves	32 (17,4)	46	41 (22,3)	60
Morte	4 (2,2)	4	2 (1,1)	2

Adaptada de: Kalin A, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):71-79.[28]

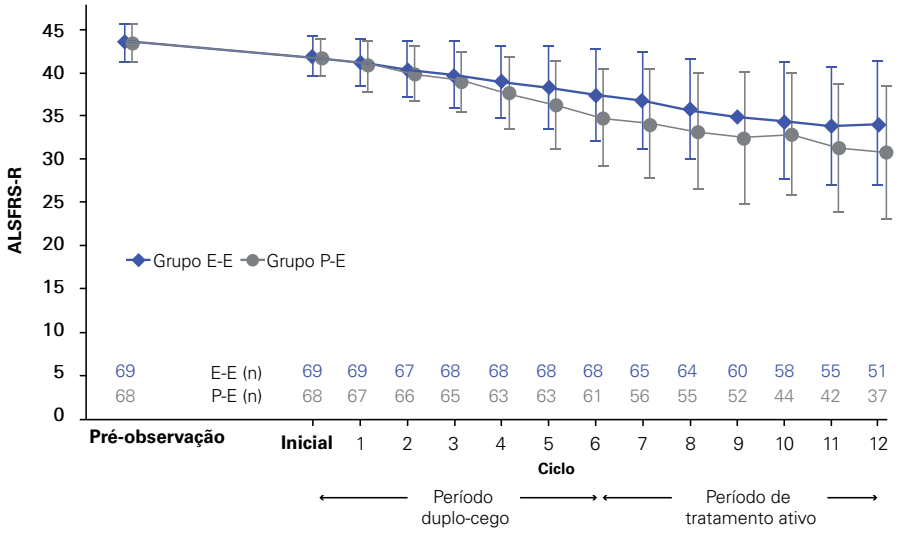
Figura 8. Mudanças em quatro domínios da pontuação da ALSFRS-R desde o início até o final do ciclo 6



MMQ: média dos mínimos quadrados; EP: erro-padrão.

Adaptada de: Takei K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):49-54.[29]

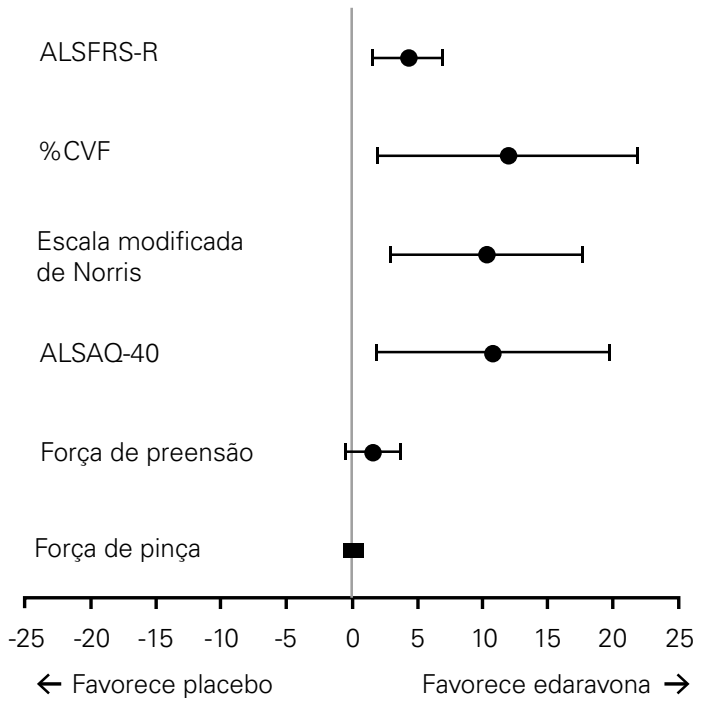
Figura 9. Escore ALSFRS-R para o conjunto de análise completo (média ± desvio-padrão)



Adaptada de: Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):55-63.[30]

Voltar Avançar

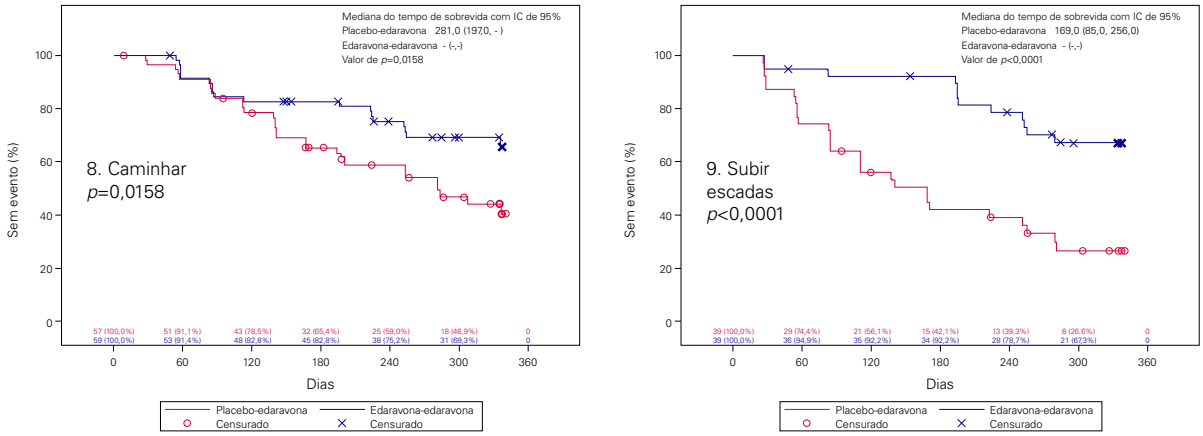
Figura 10. Comparações de eficácia de edaravona e placebo desde o início do ciclo 1 até o final do ciclo 12 de tratamento para o conjunto de análise completo (MMRM)



As diferenças das MMQs nas pontuações são mostradas com intervalos de confiança de 95%. IC: intervalo de confiança. ALSAQ-40: Questionário de Avaliação-40 Itens para ELA; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da ELA-R; %CVF: % capacidade vital forçada; MMQ: média dos mínimos quadrados; MMRM: modelo misto para medidas repetidas.

Adaptada de: Takei K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):64-70.[31]

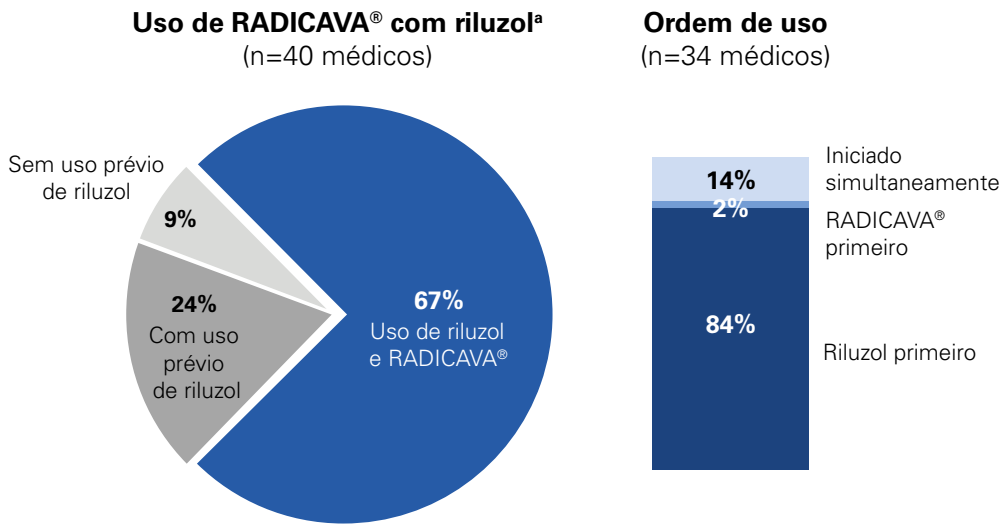
Figura 11. Transição dos itens 8. Caminhar e 9. Subir Escadas da ALSFRS-R



Os dados do grupo placebo (incluindo o grupo placebo-edaravona na extensão aberta) são mostrados em linhas vermelhas com círculos, enquanto os dados do grupo edaravona (e edaravona-edaravona) são mostrados em linhas azuis com símbolos x.

Adaptada de: Brooks BR, et al. Muscle Nerve. 2022;65(2):180-186.[33]

Figura 12. O gráfico à esquerda mostra dados de pesquisas médicas dos 40 médicos que administraram RADICAVA®, mostrando taxas de uso com riluzol. O gráfico à direita representa a ordem de uso de RADICAVA® e riluzol para os 34 médicos que relataram indicar ambos os medicamentos para os pacientes



[a]Os dados no gráfico de setores representam a percentagem de pacientes que receberam RADICAVA® 9 meses após a entrada de RADICAVA® no mercado.

Adaptada de: Jackson C, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(7-8):605-610.[35]

Voltar

Referências

1. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2023 Jun 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. **2.** Karceski S. Understanding the different types of ALS. Neurology. 2020;94(8):e880-3. **3.** Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(11):661-70. **4.** Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol. 2020;27(10):1918-1929. **5.** Foster LA, Salajegheh MK. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Am J Med. 2019;132(1):32-37. **6.** Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2022;400(10360):1363-80. **7.** Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2017;377(2):162-172. **8.** Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2022;21(5):480-493. **9.** Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, Geevasinga N, Menon P, Shefner JM, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann Neurol. 2021;89(5):979-86. **10.** Matharan M, Mathis S, Bonabaud S, Carla L, Soulages A, Le Masson G. Minimizing the Diagnostic Delay in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Role of Nonneurologist Practitioners. Neurol Res Int. 2020:1473981. **11.** Guedes K, Pereira C, Pavan K, Valério BCO. Cross-cultural adaptation and validation of ALS Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(1):44-7. **12.** Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. Rev Neurol (Paris). 2019;175(5):277-282. **13.** Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, Lazo La Torre C, Murphy C, Uk-Mnd LicalS, et al. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):227-232. **14.** Conitec. Monitoramento do horizonte tecnológico. Medicamentos para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica – Maio 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526_Informe_MHT_ELA.pdf. Acesso em: 24 ago. 2023. **15.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. **16.** U.S. Food & Drug Administration. FDA approves oral form for the treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-oral-form-treatment-adults-amyotrophic-lateral-sclerosis-als. Acesso em: 24 ago. 2023. **17.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Detalhe do Produto: RADICAVA. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351654677202146/ Acesso em: 24 ago. 2023. **18.** RADICAVA® (edaravona). Bula do produto para o profissional da saúde. **19.** Neupane P, Thada PK, Singh P, Faisal AR, Rai N, Poudel P, et al. Investigating Edaravone Use for Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Narrative Review. Cureus. 2023;15(1):e33746. **20.** Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). Amyotroph Lateral Scler. 2006;7(4):241-5. **21.** Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al.; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(7-8):610-7. **22.** EDARAVONE (MCI-186) ALS 16 STUDY GROUP. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):11-19. **23.** Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-9. **24.** Writing Group on Behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 17 Study Group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):20-31. **25.** Takahashi F, Takei K, Tsuda K, Palumbo J. Post-hoc analysis of MCI186-17, the extension study to MCI186-16, the confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):32-39. **26.** Writing Group on Behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 18 Study Group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):40-48. **27.** Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(7):505-512. **28.** Kalin A, Medina-Paraiso E, Ishizaki K, Kim A, Zhang Y, Saita T, et al. A safety analysis of edaravone (MCI-186) during the first six cycles (24 weeks) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy from the double-blind period in three randomized, placebo-controlled studies. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):71-79. **29.** Takei K, Takahashi F, Liu S, Tsuda K, Palumbo J. Post-hoc analysis of andomized, placebo-controlled, double-blind study (MCI186-19) of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):49-54. **30.** Writing Group; Edaravone (MCI186) ALS 19 Study Group. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI186) in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):55-63. **31.** Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(sup1):64-70. **32.** Shefner J, Heiman-Patterson T, Pioro EP, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). Muscle Nerve. 2020;61(2):218-221. **33.** Brooks BR, Pioro EP, Katz J, Takahashi F, Takei K, Zhang J, et al. Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19. Muscle Nerve. 2022;65(2):180-186. **34.** Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis. EClinicalMedicine. 2022;52:101590. **35.** Jackson C, Heiman-Patterson T, Kittrell P, Baranovsky T, McAnanama G, Bower L, et al. Radicava (edaravone) for amyotrophic lateral sclerosis: US experience at 1 year after launch. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019;20(7-8):605-610. **36.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Listas de preços de medicamentos. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos. Acesso em: 25 set. 2023.

Radicava (edaravona). INDICAÇÕES: inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA). **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade aos componentes da formulação. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática. O medicamento contém bissulfito de sódio, que pode causar reação do tipo alérgico. Gravidez: uso não recomendado**.** Lactação: a lactação durante o uso não deve ser permitida. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o uso concomitante com antibióticos como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica pode agravar o comprometimento renal. **REAÇÕES ADVERSAS**: erupção cutânea, eczema, glicosúria, contusão, distúrbios da marcha, cefaleia, distúrbios respiratórios, infecção por *Tinea*. **POSOLOGIA:** 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos. Ciclo inicial: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração. Ciclos subsequentes: administração diária por 10 dias em período de 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg MS**.: 1.0454.0192. **Registrado por:** Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-055-6596. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** MB_01

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade aos componentes da formulação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o uso concomitante com antibióticos como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica pode agravar o comprometimento renal.