

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛЕРТИС

**Торговое название препарата:** Флертис

**Действующее вещество (МНН):** эдаравон (edaravone)

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций

**Состав:**

1 мл раствора содержит

*активное вещества:* эдаравон 1,5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид; натрия метабисульфит; цистеина гидрохлорид, моногидрат; кислота фосфорная концентрированная; натрия гидроксид; вода для инъекций.

**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** Нервная система. Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы.

**Код АТХ:** N07XX14

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Свободные радикалы, такие как гидроксильные радикалы (-ОН), являются одними из основных факторов сосудистых нарушений в головном мозге, связанных с ишемией. При ишемии или кровоизлиянии из-за аномального увеличения выработки метаболитов арахидоновой кислоты увеличивается количество производимых свободных радикалов. Эти свободные радикалы вызывают перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, которые входят в состав липидов клеточных мембран, повреждая их, что приводит к нарушению функции головного мозга.

Этиология начала и развития бокового амиотрофического склероза (БАС) в настоящее время окончательно не определены. Однако было высказано предположение, что оксидативный стресс, вызванный свободными радикалами, может быть этиологическим фактором для этой патологии.

Эдаравон поглощает свободные радикалы и подавляет перекисное окисление липидов и таким образом уменьшает окислительное повреждение клеток мозга (сосудистые эндотелиальные клетки/нервные клетки).

На острой стадии ишемического инфаркта мозга это лекарственное средство защищает мозг, подавляя возникновение и развитие (обострение) ишемических цереброваскулярных расстройств, таких как отек головного мозга, ишемический инсульт, неврологические симптомы, медленная гибель нейронов. В случае бокового амиотрофического склероза (БАС) это лекарственное средство, благодаря своему угнетающему влиянию, демонстрирует торможение развития заболевания путем уменьшения окислительного повреждения нервных клеток.

#### **Фармакокинетика**

##### Концентрация в плазме

Фармакокинетику препарата исследовали у пяти здоровых мужчин-добровольцев и пяти здоровых пожилых мужчин-добровольцев в возрасте 65 лет через 30 минут после многократного внутривенного введения дозы препарата (0,5 мг/кг) дважды в сутки в течение 2 дней.

| Фармакокинетические параметры | Здоровые мужчины-добровольцы (n = 5) | Здоровые пожилые мужчины-добровольцы (n = 5) |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| $C_{\max}$ (нг/мл)            | 888 ± 171                            | 1041 ± 106                                   |
| $t_{1/2\alpha}$ (ч)           | 0,27 ± 0,11                          | 0,17 ± 0,03                                  |
| $t_{1/2\beta}$ (ч)            | 2,27 ± 0,80                          | 1,84 ± 0,17                                  |

Концентрация неизмененного препарата в плазме крови в обеих группах снижалась одинаково без следов накопления.

#### Скорость связывания с белками сыворотки крови

Скорость связывания эдаравона (5 мкМ и 10 мкМ) с белком сыворотки крови человека и альбумином сыворотки человека составляла 92% и 89-91% соответственно (*in vitro*).

#### Метаболизм

В плазме крови главными метаболитами эдаравона у здоровых взрослых и у здоровых пожилых мужчин являются сульфатные конъюгаты, также были обнаружены конъюгаты с глюкуроновой кислотой. В моче в основном были обнаружены глюкурониды и в меньшем количестве - сульфаты.

#### Вывод

После многократного внутривенного введения этого лекарственного средства здоровым взрослым мужчинам и здоровым пожилым мужчинам дважды в день в течение 2 дней (0,5 мг/кг/30 мин x 2 раза/сут) 0,7-0,9% и 71,0-79,9% дозы выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов в моче соответственно через 12 часов после введения.

#### **Показания к применению**

- Облегчение неврологических симптомов, проявлений нарушений деятельности в повседневной жизни и функциональных расстройств, связанных с острым ишемическим инсультом.
- Замедление прогрессирования функциональных расстройств у больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

#### **Способ применения и дозы**

Облегчение неврологических симптомов, проявлений нарушений деятельности в повседневной жизни и функциональных расстройств, связанных с острым ишемическим инсультом.

Обычная доза для взрослых - 1 ампула (30 мг эдаравона), разведенная 100 мл физиологического раствора, которую вводят внутривенно в течение 30 минут дважды в сутки, утром и вечером.

Терапию этим препаратом следует начать в течение 24 часов после появления симптомов, продолжительность лечения - 14 дней.

Замедление прогрессирования функциональных расстройств у больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Обычная доза для взрослых - 2 ампулы (60 мг эдаравона), разведенные 100 мл физиологического раствора, которые вводят внутривенно в течение 60 минут один раз в сутки.

Как правило, период введения препарата и период покоя в сумме составляют 28 дней и считаются как один курс, такие курсы повторяются. Первый курс состоит из 14 дней приема препарата, после чего идет 14 дней перерыва и покоя, второй курс и последующие состоят из 10 дней введения препарата в течение 14 дней, после чего начинается период покоя в течение 14 дней.

#### Применение пациентам с острым ишемическим инсультом

Следует учитывать, что продолжительность приема уменьшается в соответствии с клиническим состоянием пациента.



### Пациенты пожилого возраста.

Поскольку у пациентов пожилого возраста в целом снижены физиологические функции, то в случае появления побочных эффектов следует прекратить прием препарата и принять соответствующие меры. Известно, что у пациентов пожилого возраста часто возникают летальные исходы, поэтому надзор должен быть особенно тщательным.

### Дети

Опыт применения препарата детям и подросткам до 18 лет отсутствует, поэтому не следует его назначать пациентам этой возрастной категории.

### **Побочные действия**

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто: острая почечная недостаточность; редко: нефротический синдром.

Необходимо регулярно выполнять анализы функции почек и тщательно наблюдать за пациентами, поскольку может возникнуть острая почечная недостаточность или нефротический синдром. Если будут выявлены сниженные показатели почечной функции и/или симптомы, например, олигурия и т. д., следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры.

*Со стороны кожи:* часто: сыпь; нечасто: покраснение, отек, ощущение зуда; частота неизвестна: эритема.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто: нарушение функций печени, печеночная недостаточность; частота неизвестна: фульминантный гепатит, желтуха.

Необходимо часто проводить печеночные пробы и тщательно контролировать состояние пациентов, поскольку может возникнуть тяжелый гепатит, включая фульминантный гепатит, дисфункцию печени или желтуху со значительным повышением уровня АсАт, АлАт, щелочной фосфатазы, гамма - глутамилтранспептидазы, ЛДГ, билирубина крови и др. Если будут выявлены патологические показатели, следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры.

*Со стороны нервной системы:* нечасто: бессонница, головная боль.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто: повышение артериального давления.

*Со стороны крови:* часто: снижение количества эритроцитов, лейкоцитоз, лейкопения, уменьшение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитоз; редко: ДВС-синдром, тромбоцитопения; частота неизвестна: агранулоцитоз.

Периодически следует проводить гематологические исследования, поскольку может возникнуть ДВС-синдром. При обнаружении каких-либо отклонений в гематологических тестах или подозрении на ДВС-синдром следует прекратить применение этого лекарственного средства и принять соответствующие терапевтические меры.

*Со стороны дыхательной системы:* частота неизвестна: синдром острого повреждения легких, сопровождающийся пирексией, кашлем, диспноэ, аномалиями рентгенографии грудной клетки.

Следует тщательно наблюдать за пациентами, поскольку может возникнуть острое повреждение легких с лихорадкой, кашлем, одышкой и отклонениями на рентгенограмме грудной клетки. При обнаружении любых признаков острого повреждения легких следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры.

*Со стороны желудочно-кишечной системы:* нечасто: тошнота, рвота.

*Со стороны костно-мышечной системы:* частота неизвестна: рабдомиолиз.

Следует тщательно наблюдать за пациентами, поскольку может возникнуть рабдомиолиз. При возникновении миалгии, слабости, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и повышение уровня миоглобина в крови и/или моче следует прекратить прием этого препарата и принять соответствующие терапевтические меры.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна: шок, анафилаксия (крапивница, снижение артериального давления, затруднение дыхания и тому подобное). Следует тщательно наблюдать за пациентами, поскольку могут возникнуть шок и анафилактоидные



реакции (крапивница, снижение артериального давления, одышка и т.д.). Если будут выявлены патологические показатели, следует прекратить прием препарата и принять соответствующие меры.

*Изменение лабораторных показателей:* часто: повышение уровней АлАТ, АсАТ, ЛДГ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, мочевой кислоты в сыворотке крови, глюкозурия, гематурия, протеинурия, повышение уровня холестерина в сыворотке крови, повышение уровня триглицеридов, снижение общего белка сыворотки, повышение КК (КФК), снижение КК (КФК), снижение уровня калия в сыворотке, повышение уровня калия в сыворотке; нечасто: снижение уровня холестерина в сыворотке крови, снижение уровня кальция в сыворотке крови.

*Изменения в месте введения:* нечасто: сыпь, покраснение и отек в месте инъекции.

*Общие расстройства:* часто: лихорадка; нечасто: гипертермия, ощущение жара, повышение артериального давления, головная боль.

### **Противопоказания**

- Тяжелая форма почечной недостаточности.
- Гиперчувствительность к любому компоненту лекарственного средства в анамнезе.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (см. раздел «Дети»).

### **Лекарственные взаимодействия**

При одновременном применении с антибиотиками с почечным типом экскреции (цефазолин натрий, цефотиам гидрохлорид, пиперациллин натрий и др.) существует вероятность усиления дисфункции почек - в случае комбинированного применения требуется тщательное наблюдение с регулярным контролем функционирования почек. Механизм этого явления неизвестен. Поскольку этот препарат в основном выводится почками, одновременное применение антибиотиков, выводимых почками, может увеличить нагрузку на почки.

Флертис перед введением следует растворить в физиологическом растворе натрия хлорида. Смешивание лекарственного средства с другими растворами для внутривенного введения, содержащими различные сахара, может привести к снижению концентрации эдаравона.

Препарат не следует смешивать с растворами для парентерального питания и/или растворами, содержащими аминокислоты, а также вводить через те же инфузионные системы - это может привести к снижению концентрации эдаравона.

Не смешивать с противосудорожными препаратами, включая диазепам, фенитоин натрий и др., поскольку может образоваться муть. Также не смешивать с канреноатом калия, поскольку раствор может помутнеть.

### **Особые указания**

Флертис следует применять под тщательным контролем врачей, которые имеют достаточные знания относительно этого препарата и опыт применения для данного заболевания.

Перед применением лекарственного средства пациенту или его доверенному лицу следует предоставить достаточно разъяснений относительно побочных реакций и тому подобное.

Во время терапии могут наблюдаться ухудшение острой почечной недостаточности или нарушение функции почек, тяжелая печеночная дисфункция и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), которые могут иметь летальный исход. Сообщалось о серьезных случаях одновременного развития почечной недостаточности, печеночной недостаточности и/или гематологических расстройств и тому подобное.

Случаев назначения этого лекарственного средства пациентам с тяжелой формой БАС (выше 4 степени) и пациентам, у которых форсированная жизненная емкость легких составляет менее 70% от теоретически нормальной, немного, поэтому его эффективность и безопасность не доказаны. Назначать лекарственное средство таким пациентам следует



взвешенно, учитывая риски и пользу.

В начале лечения препаратом или сразу после применения следует провести определение азота мочевины крови (АМК), креатинина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, эритроцитов и анализ тромбоцитов с целью выявления ранних изменений в этих показателях, поскольку в большинстве случаев результаты лабораторных анализов могут ухудшиться на ранней стадии применения препарата. Во время применения эдаравона следует регулярно проводить лабораторные анализы. Если будут выявлены аномальные изменения в показателях анализов и/или симптомы, например, олигурия, следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры. Кроме того, следует продолжать тщательные наблюдения за состоянием пациента и после окончания инъекций.

За пациентами с обезвоживанием, которые имеют высокое соотношение азота мочевины в крови / креатинина или другие признаки, нужно тщательно наблюдать во время лечения, поскольку сообщалось о летальных исходах у этих пациентов.

У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) по мере прогрессирования болезни возможно выявление снижения показателей креатинина в сыворотке крови из-за мышечной атрофии, поэтому вместо того, чтобы сравнивать одноразовый показатель содержания креатинина в сыворотке крови с контрольным значением, следует контролировать изменение показателей содержания креатинина в сыворотке крови, чтобы убедиться в наличии или отсутствии тенденции к ухудшению.

Кроме того, поскольку показатель АМК варьируется в зависимости от количества воды в организме, вместо того, чтобы сравнивать одноразовый показатель АМК с контрольным значением, следует контролировать изменение показателей АМК, чтобы убедиться в наличии или отсутствии тенденции к ухудшению.

У пациентов с мышечной атрофией перед началом и во время инъекций в дополнение к измерению креатинина в сыворотке крови и АМК следует оценивать функционирование почек по анализам, которые не зависят от изменения мышечной массы, такими как расчетная скорость клубочковой фильтрации цистатина С в сыворотке крови, клиренс креатинина в моче.

Если во время инъекции возникли осложнения, такие как инфекция, и необходимо дополнительно принимать антибиотики, следует тщательно взвесить необходимость продолжения инъекции препарата, и в случае продолжения инъекций нужно особенно тщательно контролировать лабораторные показатели. Кроме того, даже после окончания введения препарата следует вести пристальное наблюдение, регулярно контролируя результаты лабораторных анализов (см. в раздел «Лекарственные взаимодействия»).

В случае если во время инъекции возникла почечная дисфункция, следует немедленно прекратить введение препарата и принять соответствующие меры в сотрудничестве с врачами, которые имеют достаточные знания и опыт в лечении почечной дисфункции.

У пациентов с инфекциями или с сильным нарушением сознания (то есть  $\geq 100$  баллов по Японской шкале оценки комы) наблюдалось много летальных случаев. Поэтому для этих пациентов следует тщательно оценить соотношение риск/польза.

Пациенты пожилого возраста требуют особенно тщательного надзора, поскольку среди пациентов этой категории наблюдалось много летальных случаев.

Флертис следует с осторожностью применять таким категориям пациентов:

- с нарушением функции почек и/или обезвоживанием - из-за высокого риска развития острой почечной недостаточности (острая почечная недостаточность или нарушение функции почек может ухудшаться. Сообщалось о летальных исходах у пациентов с высоким соотношением азота мочевины в крови / креатинина до применения);
- с инфекцией (почечная недостаточность может усугубиться из-за ухудшения общего состояния пациента);
- с нарушением функций печени (возможно ухудшение печеночной недостаточности);

- с заболеваниями сердца (возможно ухудшение заболевания, а также развитие почечной недостаточности);
- с тяжелыми нарушениями сознания (сообщалось о летальных случаях у этой категории пациентов);
- пациенты пожилого возраста (сообщалось о летальных случаях у этой категории пациентов).

Необходимо часто проводить гематологические исследования и тщательно наблюдать за пациентами, поскольку может возникнуть тромбоцитопения или гранулоцитопения. Если будут выявлены патологические показатели, следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры.

Это лекарственное средство содержит калия метабисульфит (Е 223), который редко может вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

#### ***Применение при беременности и в период лактации***

##### ***Беременность***

Безопасность применения лекарственного средства в период беременности не установлена. Не рекомендуется для применения беременным женщинам или женщинам, которые могут забеременеть.

##### ***Период кормления грудью***

Женщинам в период применения препарата следует воздерживаться от грудного кормления. Исследования на крысах продемонстрировали, что эдаварон проникает в молоко.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами***

Лекарственное средство предназначено для использования в условиях стационара, поэтому такие данные отсутствуют.

#### **Передозировка**

Случаи передозировки не описаны.

#### **Форма выпуска**

По 20 мл в стеклянных ампулах. По 5 ампул в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель**

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.



**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане

Республика Узбекистан, 100170, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

Тел.: +998 (55) 512-77-13

e-mail: [info@farmak.ua](mailto:info@farmak.ua)