

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЕРТІС

(FLERTIS)

Склад:

діюча речовина: едаравон;

1 мл розчину містить едаравону 1,5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; натрію метабісульфіт (Е 223); цистеїну гідрохлорид, моногідрат; кислота фосфорна концентрована; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань центральної нервової системи. АТХ N07XX14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали ($\cdot\text{OH}$), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. При ішемії або крововиливі через аномальне збільшення продукування метаболітів арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.

Етіологія початку і розвитку бічного аміотрофічного склерозу (БАС) на теперішній час остаточно не визначені. Проте було висловлене припущення, що оксидативний стрес, спричинений вільними радикалами, може бути етіологічним фактором для цієї патології.

Едаравон поглинає вільні радикали та пригнічує перекисне окислення ліпідів і таким чином зменшує окисне пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини / нервові клітини).

На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку цей лікарський засіб захищає мозок, пригнічуючи виникнення та розвиток (загострення) ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, ішемічний інсульт, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. У випадку бічного аміотрофічного склерозу (БАС) цей лікарський засіб, завдяки своєму пригнічувальному впливу, демонструє гальмування розвитку захворювання шляхом зменшення окисного пошкодження нервових клітин.

Фармакокінетика.

Концентрація в плазмі

Фармакокінетику препарату досліджували у п'яти здорових чоловіків-добровольців і п'яти здорових літніх чоловіків-добровольців у віці 65 років через 30 хвилин після багатократного внутрішньовенного введення дози препарату (0,5 мг/кг) двічі на добу впродовж 2 днів.

Фармакокінетичні параметри	Здорові чоловіки-добровольці (n = 5)	Здорові літні чоловіки-добровольці (n = 5)
C_{max} (нг/мл)	888 ± 171	1041 ± 106
$t_{1/2\alpha}$ (г)	$0,27 \pm 0,11$	$0,17 \pm 0,03$
$t_{1/2\beta}$ (г)	$2,27 \pm 0,80$	$1,84 \pm 0,17$

Концентрація незміненого препарату у плазмі крові в обох групах знижувалась однаково без слідів накопичення.

Швидкість зв'язування з білками сироватки крові

Швидкість зв'язування едаравону (5 мкМ і 10 мкМ) з білком сироватки крові людини та альбуміном сироватки людини становила 92% і 89-91% відповідно (*in vitro*).

Метаболізм

У плазмі крові головними метаболітами едаравону у здорових дорослих і у здорових літніх чоловіків є сульфатні кон'югати, також були виявлені кон'югати з глюкуроновою кислотою. У сечі здебільшого були виявлені глюкуроніди і в меншій кількості — сульфати.

Виведення

Після багаторазового внутрішньовенного введення цього лікарського засобу здоровим дорослим чоловікам і здоровим літнім чоловікам двічі на день протягом 2 днів (0,5 мг/кг/30 хв х 2 рази/добу) 0,7-0,9 % та 71,0-79,9 % дози виводиться з сечею у незміненому вигляді та у вигляді метаболітів у сечі відповідно через 12 годин після введення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом.

Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС).

Протипоказання.

Тяжка форма ниркової недостатності.

Гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з антибіотиками з нирковим типом екскреції (цефазолін натрій, цефотіам гідрохлорид, піперацилін натрій та ін.) існує імовірність посилення дисфункції нирок — у разі комбінованого застосування потрібен ретельний нагляд з регулярним контролем функціонування нирок. Механізм цього явища невідомий. Оскільки цей препарат в основному виводиться нирками, одночасне застосування антибіотиків, що виводяться нирками, може збільшити навантаження на нирки.

Флертіс перед введенням слід розчинити у фізіологічному розчині натрію хлориду. Змішування лікарського засобу з іншими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять різні цукри, може призвести до зниження концентрації едаравону.

Препарат не слід змішувати з розчинами для парентерального харчування та/або розчинами, що містять амінокислоти, а також вводити через ті самі інфузійні системи — це може призвести до зниження концентрації едаравону.

Не змішувати з протисудомними препаратами, включаючи діазепам, фенітоїн натрій та ін., оскільки може утворитися каламуть. Також не змішувати з калію канреноатом, оскільки розчин може помутніти.

Особливості застосування.

Флертіс слід застосовувати під ретельним контролем лікарів, які мають достатні знання щодо цього препарату та досвід застосування для даного захворювання.

Перед застосуванням лікарського засобу пацієнту або його довірній особі слід надати достатньо роз'яснень щодо побічних реакцій тощо.

Під час терапії можуть спостерігатися погіршення гострої ниркової недостатності або порушення функції нирок, тяжка печінкова дисфункція та/або дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ), які можуть мати летальні наслідки. Повідомлялося про серйозні випадки одночасного розвитку ниркової недостатності, печінкової недостатності та/або гематологічних розладів тощо.

Випадків призначення цього лікарського засобу пацієнтам з важкою формою БАС (вище 4

ступеня) і пацієнтам, у яких форсована життєва ємність легень становить менше 70 % від теоретично нормальної, небагато, тому його ефективність і безпека не доведені. Призначати лікарський засіб таким пацієнтам слід зважено, враховуючи ризики і користь.

На початку лікування препаратом або відразу після застосування слід провести визначення азоту сечовини крові (АСК), креатиніну, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинкінази, еритроцитів та аналіз тромбоцитів з метою виявлення ранніх змін в цих показниках, оскільки в більшості випадків результати лабораторних аналізів можуть погіршитися на ранній стадії застосування препарату. Під час застосування едаравону слід регулярно проводити лабораторні аналізи. Якщо будуть виявлені аномальні зміни у показниках аналізів та/або симптоми, наприклад олігурія, слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів. Крім того, слід продовжувати ретельні спостереження за станом пацієнта і після закінчення ін'єкцій.

За пацієнтами зі зневодненням, які мають високе співвідношення азоту сечовини у крові / креатиніну або інші ознаки, потрібно ретельно спостерігати під час лікування, оскільки повідомлялося про летальні наслідки у цих пацієнтів.

У пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом (БАС) у міру прогресування хвороби можливе виявлення зниження показників креатиніну у сироватці крові через м'язову атрофію, тому замість того, щоб порівнювати одноразовий показник вмісту креатиніну в сироватці крові з контрольним значенням, слід контролювати зміну показників вмісту креатиніну у сироватці крові, щоб переконатися в наявності або відсутності тенденції до погіршення. Крім того, оскільки показник АСК варіюється залежно від кількості води в організмі, замість того, щоб порівнювати одноразовий показник АСК з контрольним значенням, слід контролювати зміну показників АСК, щоб переконатися в наявності або відсутності тенденції до погіршення.

У пацієнтів із м'язовою атрофією перед початком і під час ін'єкцій на додаток до вимірювання креатиніну в сироватці крові та АСК слід оцінювати функціонування нирок за аналізами, які не залежать від зміни м'язової маси, такими як розрахункова швидкість клубочкової фільтрації цистатину С у сироватці крові, кліренс креатиніну в сечі.

Якщо під час ін'єкції виникли ускладнення, такі як інфекція, і необхідно додатково приймати антибіотики, слід ретельно зважити необхідність продовження ін'єкції препарату, і у разі продовження ін'єкцій потрібно особливо ретельно контролювати лабораторні показники. Крім того, навіть після закінчення введення препарату слід вести пильне спостереження, регулярно контролюючи результати лабораторних аналізів (див. у розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі, якщо під час ін'єкції виникла ниркова дисфункція, слід негайно припинити введення препарату і вжити відповідних заходів у співпраці з лікарями, які мають достатні знання і досвід у лікуванні ниркової дисфункції.

У пацієнтів з інфекціями або із сильним порушенням свідомості (тобто ≥ 100 балів за Японською шкалою оцінки коми) спостерігалось багато летальних випадків. Тому для цих пацієнтів слід ретельно оцінити співвідношення ризик/користь.

Пацієнти літнього віку потребують особливо ретельного нагляду, оскільки серед пацієнтів цієї категорії спостерігалось багато летальних випадків.

Флертіс слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів:

- з порушенням функції нирок та/або зневодненням — через високий ризик розвинення гострої

ниркової недостатності (гостра ниркова недостатність або порушення функції нирок може погіршуватися. Повідомлялося про летальні наслідки у пацієнтів з високим співвідношенням азоту сечовини у крові / креатиніну до застосування);

- з інфекцією (ниркова недостатність може посилитися через погіршення загального стану пацієнта);
- з порушенням функцій печінки (можливе погіршення печінкової недостатності);
- із захворюваннями серця (можливе погіршення захворювання, а також розвинення ниркової недостатності);
- з тяжкими порушеннями свідомості (сповіщалося про летальні випадки у цієї категорії пацієнтів);
- пацієнти літнього віку (сповіщалося про летальні випадки у цієї категорії пацієнтів).

Необхідно часто проводити гематологічні дослідження та ретельно спостерігати за пацієнтами, оскільки може виникнути тромбоцитопенія або гранулоцитопенія. Якщо будуть виявлені патологічні показники, слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів.

Цей лікарський засіб містить калію метабісульфіт (Е 223), який рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпечність застосування лікарського засобу у період вагітності не встановлена. Не рекомендується для застосування вагітним жінкам або жінкам, які можуть завагітніти.

Період годування груддю. Жінкам у період застосування препарату слід утримуватися від грудного годування. Дослідження на щурах продемонстрували, що едаравон проникає у молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб призначений для використання в умовах стаціонару, тому такі дані відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом.

Звичайна доза для дорослих — 1 ампула (30 мг едаравону), розведена 100 мл фізіологічного розчину, яку вводять внутрішньовенно впродовж 30 хвилин двічі на добу, вранці та ввечері.

Терапію цим препаратом слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування — 14 днів.

Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС).

Звичайна доза для дорослих — 2 ампули (60 мг едаравону), розведені 100 мл фізіологічного розчину, які вводять внутрішньовенно впродовж 60 хвилин один раз на добу.

Як правило, період введення препарату і період спокою у сумі становлять 28 днів і вважаються як один курс, такі курси повторюються. Перший курс складається з 14 днів прийому препарату, після чого йде 14 днів перерви і спокою, другий курс і наступні складаються з 10 днів введення препарату протягом 14 днів, після чого починається період спокою протягом 14 днів.

Застосування пацієнтам із гострим ішемічним інсультом

Слід враховувати, що тривалість прийому зменшується відповідно до клінічного стану пацієнта.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки у пацієнтів літнього віку загалом знижені фізіологічні функції, то у разі появи побічних ефектів слід припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів. Відомо, що у пацієнтів літнього віку часто виникають летальні наслідки, тому нагляд повинен бути особливо ретельним.

Діти.

Безпека застосування лікарського засобу для дітей не встановлена.

Недостатньо досвіду застосування при гострому ішемічному інсульті у дітей; досвід клінічного застосування дітям при БАС відсутній.

Передозування.

Випадки передозування не описані.

Побічні реакції.

З боку сечовидільної системи: нечасто: гостра ниркова недостатність; рідко: нефротичний синдром.

Необхідно регулярно виконувати аналізи функції нирок і ретельно спостерігати за пацієнтами, оскільки може виникнути гостра ниркова недостатність або нефротичний синдром. Якщо будуть виявлені знижені показники ниркової функції та/або симптоми, наприклад олігурія і т. д., слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів.

З боку шкіри: часто: висип; нечасто: почервоніння, набряк, відчуття свербіжжю; частота невідома: еритема.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто: порушення функцій печінки, печінкова

недостатність; частота невідома: фульмінантний гепатит, жовтяниця.

Необхідно часто проводити печінкові проби та ретельно контролювати стан пацієнтів, оскільки може виникнути важкий гепатит, включаючи фульмінантний гепатит, дисфункцію печінки або жовтяницю зі значним підвищенням рівня АсАт, АлАт, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, ЛДГ, білірубіну крові та ін. Якщо будуть виявлені патологічні показники, слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів.

З боку нервової системи: нечасто: безсоння, головний біль.

З боку серцево-судинної системи: нечасто: підвищення артеріального тиску.

З боку крові: часто: зниження кількості еритроцитів, лейкоцитоз, лейкопенія, зменшення гематокриту, зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитоз; рідко: ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія; частота невідома: агранулоцитоз.

Періодично слід проводити гематологічні дослідження, оскільки може виникнути ДВЗ-синдром. При виявленні будь-яких відхилень у гематологічних тестах або підозрі на ДВЗ-синдром слід припинити застосування цього лікарського засобу та вжити відповідних терапевтичних заходів.

З боку дихальної системи: частота невідома: синдром гострого пошкодження легень, що супроводжується пірексією, кашлем, диспное, аномаліями рентгенографії грудної клітки.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, оскільки може виникнути гостре пошкодження легенів з лихоманкою, кашлем, задишкою та відхиленнями на рентгенограмі грудної клітки. При виявленні будь-яких ознак гострого пошкодження легенів слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів.

З боку шлунково-кишкової системи: нечасто: нудота, блювання.

З боку кістково-м'язової системи: частота невідома: рабдоміоліз.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, оскільки може виникнути рабдоміоліз. При виникненні міалгії, слабкості, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та підвищення рівня міоглобіну в крові та/або сечі слід припинити прийом цього препарату та вжити відповідних терапевтичних заходів.

З боку імунної системи: частота невідома: шок, анафілаксія (кропив'янка, зниження артеріального тиску, утруднення дихання тощо).

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, оскільки можуть виникнути шок та анафілактоїдні реакції (кропив'янка, зниження артеріального тиску, задишка тощо). Якщо будуть виявлені патологічні показники, слід припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів.

Зміна лабораторних показників: часто: підвищення рівнів АлАт, АсАт, ЛДГ, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, білірубіну, креатиніну, сечової кислоти в сироватці крові, глюкозурія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня холестерину в сироватці крові, підвищення рівня тригліцеридів, зниження загального білка сироватки, підвищення КК (КФК), зниження КК (КФК), зниження рівня калію в сироватці, підвищення рівня калію в сироватці; нечасто: зниження рівня холестерину в сироватці

крові, зниження рівня кальцію в сироватці крові.

Зміни у місці введення: нечасто: висипання, почервоніння та набряк у місці ін'єкції.

Загальні розлади: часто: лихоманка; нечасто: гіпертермія, відчуття жару, підвищення артеріального тиску, головний біль.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Несумісність

Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, крім лікарських засобів, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 мл в ампулах скляних. По 5 ампул у блістері. По 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.