

## **Состав**

действующее вещество: эдаравон;

1 мл раствора содержит эдаравон 0,3 мг;

другие составляющие: цистеина гидрохлорид, моногидрат; натрия метабисульфит (Е 223); натрия хлорид; кислота фосфорная концентрированная; натрия гидроксид; вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: бесцветная прозрачная жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Остальные препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы. АТХ N07XX14.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм, по которому эдаравон оказывает терапевтический эффект у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), неизвестен.

Фармакокинетика.

Препарат вводится путём внутривенной инфузии. Максимальная концентрация эдаравона в плазме крови достигалась в конце инфузии. Наблюдалась тенденция более чем пропорциональной дозе увеличения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и  $C_{max}$  эдаравона. При многократном применении эдаравон не скапливается в плазме.

Распределение

Эдаравон связывается с белками сыворотки крови человека (92%), предпочтительно альбумином, без зависимости от концентрации в диапазоне от 0,1 до 50 мкмоль/л.

Метаболизм

Эдаравон метаболизируется к сульфатному и глюкуронидному конъюгату, которые не являются фармакологически активными. Глюкуронидная конъюгация эдаравона включает множественные изоформы уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 и UGT2B17) в печени и почках. В плазме человека эдаравон в основном проявляется как сульфатный конъюгат, очевидно образующийся с участием сульфотрансфераз.

## **Вывод**

Средний конечный период полувыведения эдаравона составляет 4,5-6 часов. Период полувыведения метаболитов составляет от 2 до 2,8 часа. В исследованиях на здоровых добровольцах эдаравон выводился преимущественно с мочой в форме конъюгата с глюкуронидом (70–90% дозы). Приблизительно 5–10% дозы выявлялось в моче в виде сульфатного конъюгата и только 1% или менее — в моче в неизмененном виде. Исследования *in vitro* демонстрируют, что сульфатный конъюгат эдаравона снова гидролизуетс в эдаравон, который затем превращается в глюкуронидный конъюгат в почках человека перед выведением с мочой.

## **Показания**

Лечение бокового амиотрофического склероза (БАС).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства в анамнезе.  
Реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Другое лекарство не следует вводить в инфузионный флакон или смешивать с лекарственным средством Флертис.

Не ожидается, что на фармакокинетику эдаравона будут существенно влиять ингибиторы ферментов CYP, UGT или главные транспортеры.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что в клинических дозах эдаравон и его метаболиты не будут существенно ингибировать ферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A4 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 и OCT2) у людей. Не ожидается, что эдаравон и его метаболиты индуцируют CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 на уровне клинической дозы Флертиса.

## Особенности по применению

### Реакции гиперчувствительности

В спонтанных постмаркетинговых отчетах по эдаравону сообщалось о реакциях гиперчувствительности (покраснение, волдыри и мультиформная эритема) и случаях анафилаксии (крапивница, снижение АД и одышка). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с реакциями гиперчувствительности. Если возникают реакции гиперчувствительности, следует прекратить применение лекарственного средства Флертиса, провести соответствующее лечение и наблюдать за пациентом до нормализации состояния.

### Применение пациентам пожилого возраста

Среди 184 пациентов с БАС, получавших эдаравон в 3 плацебоконтролируемых клинических исследованиях, в общей сложности 53 пациента были в возрасте от 65 лет, в том числе 2 пациента старше 75 лет. Общие различия в безопасности или эффективности между этими пациентами и младшими пациентами не наблюдались, но нельзя исключать большую чувствительность у некоторых пожилых людей.

### Нарушение функции почек

Воздействие почечной недостаточности на фармакокинетику лекарственного средства Флертис не изучалось. Однако не ожидается, что почечная недостаточность существенно изменит влияние эдаравона. Коррекция дозы для этих пациентов не требуется.

### Нарушение функции печени

Воздействие печеночной недостаточности на фармакокинетику лекарственного средства Флертис не изучалось. Пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Нет конкретных рекомендаций по дозировке для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

### Аллергические реакции на сульфиты

Лекарственное средство Флертис содержит бисульфит натрия, который редко может вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазма.

Это лекарственное средство содержит 14,84 ммоль (или 341,339 мг)/дозу натрия. Следует быть осторожным при применении пациентам, применяющим натрий-контролируемую диету.

### Применение в период беременности или кормления грудью.

## Беременность

Данных по безопасности применения лекарственного средства Флертис во время беременности недостаточно. В исследованиях на животных применение эдаравона в клинически значимых дозах беременным крысам и кроликам негативно влияло на развитие эмбриона/плода (повышенная смертность, снижение роста, задержка полового развития и изменение поведения). Большинство этих эффектов возникали при дозах, также связанных с токсичностью для матери. Следует посоветовать пациенткам сообщать врачу, если они забеременели или намерены забеременеть во время терапии лекарственным средством Флертис.

В общей популяции США оцененный фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидышей при клинически признанной беременности составляет 2-4% и 15-20% соответственно. Фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидышей у пациентов с БАС неизвестен.

У крыс внутривенное введение эдаравона (0, 3, 30 или 300 мг/кг/сут) в течение всего периода органогенеза приводило к снижению массы плода при всех дозах. У самок, которым разрешено рожать естественным путем, вес потомства уменьшался при применении высокой проверенной дозы. Токсичность для матери также наблюдалась при высокой проверенной дозе. Негативного влияния на репродуктивную функцию у потомства не было. Нетоксичная доза для эмбриофетального развития не выявлена; низкая доза была меньше рекомендованной для человека дозы 60 мг в пересчете на площадь поверхности тела (мг/м<sup>2</sup>).

У кроликов внутривенное введение эдаравона (0, 3, 20 или 100 мг/кг/сут) в течение всего периода органогенеза приводило к эмбриофетальной смерти при высокой исследованной дозе, которая была связана с токсичностью для матери. Максимальная нетоксичная доза для эмбриофетального развития приблизительно в 6 раз превышает рекомендуемую дозу для человека (РДЛ) в пересчете на площадь тела (мг/м<sup>2</sup>).

Влияние эдаравона (0, 3, 20 или 200 мг/кг/сут), который вводили внутривенно крысам GD 17 в течение периода лактации, на потомство оценивали в двух исследованиях. В первом исследовании смертность потомства наблюдалась при высокой дозе, повышение активности наблюдалось при средних и высоких дозах. Во втором исследовании наблюдалось увеличение количества мертворожденных, смертности потомства и задержки физического развития (открытие влагалища) при применении высокой дозы. На репродуктивную функцию у потомства эдаравон не влиял ни в одном исследовании. Токсичность для матери была очевидна в обоих исследованиях при всех дозах, кроме самой низкой дозы. Доза,

не влияющая на развитие токсичности (3 мг/кг/сут), меньше РДЛ в пересчете на мг/м<sup>2</sup>.

### Период кормления грудью

Нет данных о наличии эдаравона в женском молоке, влиянии препарата на грудное вскармливание или на выработку молока. У крыс эдаравон и его метаболиты выделяются с молоком. Следует учесть пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка и клиническую потребность матери в приеме лекарственного средства Флертис, учитывая любое потенциальное неблагоприятное влияние лекарственного средства Флертис на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и влияние основного заболевания матери. Следует посоветовать пациенткам сообщить своему врачу, если они намерены кормить грудью или кормят грудью младенца.

### Воздействие на фертильность

Внутривенное введение эдаравона (0, 3, 20 или 200 мг/кг) животным до и во время спаривания у самцов и самок, а также у самок до 7 дня беременности не влияло на фертильность; однако нарушение цикла эструса и спаривания наблюдали при наивысшей исследуемой дозе. Не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию при более низких дозах, в 3 раза превышающих РДЛ 60 мг в пересчете на площадь поверхности тела (мг/м<sup>2</sup>).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство Флертис предназначено только для внутривенной инфузии. Перед применением следует проводить визуальную проверку парентеральных лекарственных препаратов на присутствие механических примесей и изменение цвета, если это возможно.

Рекомендуемая суточная дозировка составляет 60 мг, которую вводят в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут.

Рекомендуется следующая схема лечения:

Первый курс – 14 дней приема препарата, после чего идет 14 дней перерыва. Следующие курсы – введение 10 доз препарата в течение 14 дней, после чего

идет перерыв 14 дней.

Каждую дозу 60 мг лекарственного средства вводят Флертис последовательно из двух флаконов для внутривенной инфузии по 30 мг в течение 60 минут (скорость инфузии примерно 1 мг в минуту [3,33 мл в минуту]).

В случае появления каких-либо признаков или симптомов реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить инфузию (см. раздел «Особенности применения»).

Другое лекарство не следует вводить в инфузионный пакет или смешивать с лекарственным средством Флертис.

Дети.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства не установлена.

### **Передозировка**

Случаи передозировки не описаны.

### **Побочные эффекты**

В клинических исследованиях наиболее серьезные побочные эффекты при лечении эдаравон включали гиперчувствительность и аллергические реакции на сульфиты, включая анафилактические симптомы. Синяки или ушибы, нарушения походки, головная боль, дерматит и экзема были наиболее распространенными побочными реакциями, которые наблюдались по меньшей мере у 7-10% пациентов, получавших эдаравон во время исследований. По меньшей мере, у 4-6% пациентов возникали дыхательная недостаточность, глюкозурия, инфекция или лишай.

В послерегистрационный период во время применения эдаравона сообщалось о реакциях гиперчувствительности и анафилактических реакциях. Поскольку эти явления сообщалось на добровольной основе и размер популяции пациентов не определен, невозможно достоверно оценить их частоту или установить причинную связь с влиянием лекарственного препарата.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и

фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Несовместимость**

Не следует смешивать с другими лекарственными средствами, кроме лекарств, указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### **Упаковка**

По 100 мл во стеклянных флаконах. По 1 флакону в пачке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

АО «Формак».

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

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