

«ОДОБРЕНО»

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КСАВРОН

Торговое название препарата: Ксаврон

Действующее вещество (МНН): edaravone

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

активное вещество: 1,5 мг эдаравона;

вспомогательные вещества: натрия метабисульфит (Е 223), натрия хлорид, натрия гидроксид, фосфорная кислота, вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Эдаравон.

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 в момент восстановления проходимости из-за аномального увеличения выработки арахидоновой кислоты увеличивается количество произведенных свободных радикалов. Эти свободные радикалы вызывают пероксидное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов клеточных мембран, повреждая их, что приводит к нарушению функции головного мозга.

На острой стадии ишемического инфаркта мозга препарат демонстрирует защитное действие, подавляя возникновение и развитие ишемических цереброваскулярных расстройств, таких как отек головного мозга, неврологические симптомы, медленная гибель нейронов.

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 данной патологии. Эдаравон, благодаря своему угнетающему влиянию на пероксидное окисление липидов путем связывания свободных радикалов, демонстрирует торможение развития заболевания путем уменьшения окислительного повреждения клеток мозга (сосудистые эндотелиальные клетки / нервные клетки).

Фармакокинетика

Фармакокинетику препарата исследовали на пяти здоровых мужчинах-добровольцах и пяти здоровых мужчинах-добровольцах пожилого возраста через 30 минут после

многократного внутривенного введения дозы препарата (0,5 мг/кг) дважды в сутки в течение 2 дней. Концентрация неизмененного препарата в плазме крови в обеих группах снижалась одинаково без следов накопления.

Фармакокинетические параметры	Здоровые мужчины-добровольцы (n = 5)	Здоровые мужчины-добровольцы пожилого возраста (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

Уровень связывания эдаравона с белками сыворотки крови и сывороточным альбумином составляет 92 % и 89–91 % соответственно (*in vitro*).

В плазме крови главными метаболитами эдаравона являются сульфатные конъюгаты, также были обнаружены конъюгаты с глюкуроновой кислотой. В моче по большей части были обнаружены глюкурониды и в меньшем количестве сульфаты.

Через 12 часов после введения 0,7–0,9 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде, и 71,0–79,9 % в виде метаболитов.

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 с боковым амиотрофическим склерозом.

Способ применения и дозы

Неврологические симптомы, связанные с острым ишемическим инсультом, проявления нарушений повседневной деятельности, облегчение разного рода дисфункций: 30 мг эдаравона (1 ампула) дважды в сутки, утром и вечером, путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. Перед введением содержимое ампулы следует растворить в 100 мл 0,9 % натрия хлорида. Терапию следует начать в течение 24 часов после появления симптомов, длительность лечения – не менее 14 дней.

Ингибирующее влияние на прогрессирование дисфункции при боковом амиотрофическом склерозе (БАС): назначать 60 мг эдаравона (2 ампулы), путем внутривенной инфузии в течение 60 минут, 1 раз в сутки. Перед введением содержимое ампулы следует растворить в достаточном объеме 0,9 % натрия хлорида. 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.

У пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительность терапии может быть сокращена в зависимости от клинического состояния 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. Опубликовано много примеров того, что у пациентов пожилого возраста часто возникают летальные случаи, поэтому надзор должен быть особенно тщательным.

Побочные действия

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, нефротический синдром.

Со стороны кожи: сыпь, покраснение, отек, зуд, эритема.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, желтуха.

Со стороны нервной системы: бессонница, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления.

Со стороны крови: агранулоцитоз, ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), снижение количества эритроцитов, лейкоцитоз, лейкопения, снижение уровня гематокрита, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитоз, тромбоцитопения.

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

Со стороны желудочно-кишечной системы: тошнота, рвота.

Со стороны костно-мышечной системы: рабдомиолиз.

Со стороны иммунной системы: шок, анафилаксия (крапивница, снижение артериального давления, затрудненное дыхание и т.д.).

Изменение лабораторных показателей: повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЛДГ, γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, мочевой кислоты в сыворотке крови, глюкозурия, гематурия, протеинурия.

Изменения в месте введения: покраснение в месте инъекций, припухлость в месте инъекций.

Общие расстройства: гипертермия.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора или можно обратиться по телефону +998 78 150 71 00 или +998 90 982 24 05.

Противопоказания

Тяжелая форма почечной недостаточности.

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении эдаравона и антибиотиков с почечным типом экскреции (цефазолин натрия, цефотиам гидрохлорид, пиперациллин натрия и др.) существует вероятность усиления дисфункции почек. В случае комбинированного применения требуется тщательное наблюдение с мониторингом функционирования почек.

Ксаврон перед введением следует растворить в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида. Смешивание препарата 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.

Ксаврон не смешивать с противосудорожными препаратами, включая диазепам, фенитоин натрия и др., из-за возможности образования мути. Также не смешивать с калия канреноатом.

Несовместимость

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

Особые указания

Применение лекарственного средства Ксаврон следует осуществлять под тщательным контролем врачей, имеющих опыт применения данного препарата.

Во время терапии могут наблюдаться ухудшения острой почечной недостаточности или нарушения функции почек, тяжелая печеночная дисфункция и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывания крови (ДВС), которые могут иметь летальный исход.

Случаев назначения данного препарата пациентам с тяжелой формой БАС выше 4 степени и пациентам, у которых показатель форсированной жизненной емкости легких менее 70 % от теоретически нормального, немного, поэтому его эффективность и безопасность не доказаны. При назначении Ксаврона таким пациентам следует принимать взвешенное решение с учетом рисков и пользы.

Сообщалось о случаях возникновения рецидива церебральной эмболии или кровоизлияния в мозг во время или после введения препарата.

В начале лечения препаратом следует провести определение уровней азота мочевины крови (АМК), креатинина, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, эритроцитов, выполнить тест функционирования почек и анализ тромбоцитов.

Во время введения эдаравона следует регулярно проводить анализы функционирования печени, почек и анализы крови, и в случае, если будут обнаружены аномальные изменения в показателях анализов или олигурия, следует немедленно прекратить прием препарата и принять соответствующие меры. Кроме того, следует продолжать тщательные наблюдения за состоянием пациента и после окончания инъекций.

У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) по мере прогрессирования болезни существует вероятность обнаружения 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 значение АМК варьируется в зависимости от количества воды в организме, вместо того чтобы сравнивать одноразовый показатель АМК с контрольным значением, следует контролировать изменение 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 осуществлять оценку функционирования почек по анализам, которые не зависят от изменения мышечной массы,

такими как определение расчетной скорости клубочковой фильтрации цистатина С в сыворотке крови, расчет клиренса креатинина в моче.

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

Если во время инъекции возникли осложнения, такие как инфекция, и необходимо дополнительно принимать антибиотики, следует тщательно рассмотреть вопрос о необходимости продолжения инъекции препарата, и в случае продолжения инъекций следует особенно тщательно контролировать лабораторные показатели. Кроме того, даже после окончания введения препарата следует провести детальную проверку и тщательно вести наблюдение (подробнее см. в разделе «Лекарственные взаимодействия»).

Поскольку во время лечения может возникнуть лихорадка, кашель, затрудненное дыхание и острая дисфункция легких, сопровождающаяся аномалиями рентгенографии грудной клетки, следует тщательно следить за состоянием пациента, и если подобные симптомы появились, следует прекратить прием препарата и принять соответствующие меры, такие как введение надпочечниковых кортикостероидов.

Пациенты пожилого возраста нуждаются в особенно тщательном наблюдении, поскольку среди пациентов этой категории наблюдалось много летальных исходов.

Ксаврон следует с осторожностью применять следующим категориям пациентов:

- с нарушением функции почек и/или обезвоживанием (из-за высокого риска развития острой почечной недостаточности);
- с инфекцией (почечная недостаточность может усилиться из-за ухудшения общего состояния пациента);
- с нарушением функции печени (возможно ухудшение печеночной недостаточности);
- с заболеваниями сердца (возможно ухудшение заболевания, а также развитие почечной недостаточности);
- с тяжелыми нарушениями сознания (пациенты не реагируют на внешнюю стимуляцию);
- пациенты пожилого возраста (сообщалось о летальных случаях в этой категории пациентов).

Применение при беременности и в период лактации

Безопасность применения препарата в период беременности не установлена. Назначение препарата беременным не желательно.

Женщинам в период применения препарата следует воздерживаться от кормления грудью, поскольку препарат проникает в грудное молоко.

Дети

Безопасность применения препарата у детей не установлена.

Недостаточно опыта применения при остром ишемическом инсульте у детей; при БАС опыт клинического применения у детей отсутствует.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Препарат предназначен для использования в условиях стационара, поэтому такие данные отсутствуют.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

Форма выпуска

Стеклянные ампулы по 20 мл.

По 2 ампулы в контурной ячейковой упаковке, по 1 ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона;
по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «Юрия-Фарм».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкасы, ул. Кобзарская, 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан:

Представительство ООО «Юрия-Фарм»,

г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Нукус, дом 71. Тел.: 78 150 71 00.