

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЕРТИС
(FLERTIS)

Склад:

діюча речовина: едаравон;

1 мл розчину містить едаравону 0,3 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм, за яким едаравон чинить терапевтичний ефект у пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом (БАС), невідомий.

Фармакокінетика.

Препарат вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії. Максимальна концентрація едаравону в плазмі крові (C_{max}) досягалася наприкінці інфузії. Спостерігалася тенденція більш ніж пропорційного дозі збільшення площі під кривою «концентрація — час» (AUC) та C_{max} едаравону. При багаторазовому застосуванні едаравон не накопичується в плазмі.

Розподіл

Едаравон зв'язується з білками сироватки крові людини (92 %), переважно з альбуміном, без залежності від концентрації в діапазоні від 0,1 до 50 мкмоль/л.

Метаболізм

Едаравон метаболізується до сульфатного та глюкуронідного кон'югата, які не є фармакологічно активними. Глюкуронідна кон'югація едаравону включає множинні ізоформи уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT) (UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 та UGT2B17) у печінці та нирках. У плазмі людини едаравон в основному виявляється як сульфатний кон'югат, який очевидно утворюється за участю сульфотрансфераз.

Виведення

Середній кінцевий період напіввиведення едаравону становить 4,5–6 годин. Період напіввиведення його метаболітів становить від 2 до 2,8 години. У дослідженнях на здорових добровольцях едаравон виводився переважно із сечею у формі кон'югата з глюкуронідом (70–90 % дози). Приблизно 5–10 % дози виявлялось у сечі у вигляді сульфатного кон'югата і лише 1 % дози або менше — у сечі у незміненому вигляді. Дослідження *in vitro* демонструють, що сульфатний кон'югат едаравону гідролізується знову до едаравону, який потім перетворюється на глюкуронідний кон'югат у нирках людини перед виведенням із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бічного аміотрофічного склерозу (БАС).

Противопоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу в анамнезі. Реакції гіперчутливості та анафілактичні реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші ліки не слід вводити в інфузійний флакон або змішувати з лікарським засобом Флертіс.

Не очікується, що на фармакокінетику едаравону істотно впливатимуть інгібітори ферментів CYP, UGT або головні транспортери.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що в клінічних дозах едаравон та його метаболіти не будуть суттєво інгібувати ферменти цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), UGT1A1, UGT2B7 або транспортери (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 і OCT2) у людей. Не очікується, що едаравон та його метаболіти індують CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4 на рівні клінічної дози лікарського засобу Флертіс.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

У спонтанних постмаркетингових звітах щодо едаравону повідомлялося про реакції гіперчутливості (почервоніння, пухирі та мультиформна еритема) і випадки анафілаксії (кропив'янка, зниження артеріального тиску та задишка). Потрібне ретельне спостереження за пацієнтами з реакціями гіперчутливості. Якщо виникають реакції гіперчутливості, слід припинити застосування лікарського засобу Флертіс, провести відповідне лікування і спостерігати за пацієнтом до нормалізації стану.

Застосування пацієнтам похилого віку

Серед 184 пацієнтів з БАС, які отримували едаравон у 3 плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях, загалом 53 пацієнти були віком від 65 років, в тому числі 2 пацієнти віком понад 75 років. Загальних відмінностей у безпеці чи ефективності між цими пацієнтами і молодшими пацієнтами не спостерігалось, але не можна виключати більшу чутливість у деяких літніх людей.

Порушення функції нирок

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику лікарського засобу Флертіс не вивчався. Проте не очікується, що ниркова недостатність істотно змінить вплив едаравону. Корекція дози для цих пацієнтів не потрібна.

Порушення функції печінки

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику лікарського засобу Флертіс не вивчався. Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Немає конкретних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Алергічні реакції на сульфіти

Лікарській засіб Флертіс містить бісульфіт натрію, який рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Цей лікарський засіб містить 14,84 ммоль (або 341,339 мг) / дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо безпеки застосування лікарського засобу Флертіс під час вагітності недостатньо. У дослідженнях на тваринах застосування едаравону у клінічно значущих дозах вагітним щурам і кроликам негативно впливало на розвиток ембріона/плода (підвищена смертність, зниження росту, затримка статевого розвитку та зміна поведінки). Більшість цих ефектів виникали при дозах, які також були пов'язані з токсичністю для матері. Слід порадити пацієнткам повідомляти свого лікаря, якщо вони завагітніли або мають намір завагітніти під час терапії лікарським засобом Флертіс.

У загальній популяції США оцінений фоновий ризик серйозних вроджених вад і викиднів при клінічно визнаній вагітності становить 2–4 % і 15–20 % відповідно. Фоновий ризик серйозних вроджених вад і викиднів у пацієнтів з БАС невідомий.

У щурів внутрішньовенне введення едаравону (0, 3, 30 або 300 мг/кг/добу) протягом усього періоду органогенезу призводило до зниження маси плода при всіх дозах. У самок, яким дозволено народжувати природним шляхом, вага потомства зменшувалася при застосуванні найвищої перевіреної дози. Токсичність для матері також спостерігалася при найвищій перевірній дозі. Негативного впливу на репродуктивну функцію у потомства не було. Нетоксична доза для ембріофетального розвитку не була виявлена; низька доза була менша за рекомендовану для людини дозу 60 мг у перерахунку на площу поверхні тіла (мг/м²).

У кролів внутрішньовенне введення едаравону (0, 3, 20 або 100 мг/кг/добу) протягом усього періоду органогенезу призводило до ембріофетальної смерті при найвищій дослідженій дозі, яка була пов'язана з токсичністю для матері. Максимальна нетоксична доза для ембріофетального розвитку приблизно в 6 разів перевищує рекомендовану дозу для людини (РДЛ) у перерахунку на площу поверхні тіла (мг/м²).

Вплив едаравону (0, 3, 20 або 200 мг/кг/добу), який вводили внутрішньовенно щурам з GD 17 протягом періоду лактації, на потомство оцінювали у двох дослідженнях. У першому дослідженні смертність потомства спостерігалася при високій дозі, а підвищення активності спостерігалася при середніх і високих дозах. У другому дослідженні спостерігалася збільшення кількості мертвонароджених, смертності потомства та затримки фізичного розвитку (відкриття піхви) при застосуванні найвищої дози. На репродуктивну функцію у потомства едаравон не впливав у жодному дослідженні. Токсичність для матері була очевидною в обох дослідженнях при всіх дозах, крім найнижчої дози. Доза, що не впливає на розвиток токсичності (3 мг/кг/добу), менша за РДЛ у перерахунку на мг/м².

Період годування груддю

Немає даних про наявність едаравону в жіночому молоці, вплив препарату на грудне вигодовування або на вироблення молока. У щурів едаравон та його метаболіти виділяються з молоком. Потрібно зважити користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини і клінічну потребу матері у прийомі лікарського засобу Флертіс, враховуючи будь-який потенційний несприятливий вплив лікарського засобу Флертіс на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, і вплив основного захворювання матері. Слід порадити пацієнткам повідомити свого лікаря, якщо вони мають намір годувати груддю або годують груддю немовля.

Вплив на фертильність

Внутрішньовенне введення едаравону (0, 3, 20 або 200 мг/кг) тваринам до і протягом спарювання у самців і самок, а також у самок до 7 дня вагітності не впливало на фертильність; однак порушення циклу еструсу та спарювання спостерігали при найвищій досліджуваній дозі. Не спостерігалася впливу на репродуктивну функцію при нижчих дозах, які у 3 рази перевищують РДЛ 60 мг у перерахунку на площу поверхні тіла (мг/м²).

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.

Лікарський засіб Флертіс призначений лише для внутрішньовенної інфузії. Перед застосуванням слід проводити візуальну перевірку парентеральних лікарських препаратів на присутність механічних домішок та зміну кольору, якщо це можливо.

Рекомендована добова доза становить 60 мг, яку вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин.

Рекомендується така схема лікування:

- Перший курс — 14 днів прийому препарату, після чого йде 14 днів перерви.
- Наступні курси — введення 10 доз препарату протягом 14 днів, після чого йде перерва 14 днів.

Кожну дозу 60 мг лікарського засобу Флертіс вводять послідовно з двох флаконів для внутрішньовенної інфузії по 30 мг протягом 60 хвилин (швидкість інфузії приблизно 1 мг на хвилину [3,33 мл на хвилину]).

У разі появи будь-яких ознак або симптомів реакції гіперчутливості потрібно негайно припинити інфузію (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші ліки не слід вводити в інфузійний пакет або змішувати з лікарським засобом Флертіс.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу для дітей не встановлена.

Передозування.

Випадки передозування не описані.

Побічні реакції.

У клінічних дослідженнях найбільш серйозні побічні ефекти при лікуванні едаравоном включали гіперчутливість та алергічні реакції на сульфіти, в тому числі анафілактичні симптоми. Синці або забої, порушення ходи, головний біль, дерматит та екзема були найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігалися щонайменше у 7–10 % пацієнтів, які отримували едаравон під час досліджень. Щонайменше у 4–6 % пацієнтів виникали дихальна недостатність, глюкозурія, інфекція або лишай.

В післяреєстраційний період під час застосування едаравону повідомлялося про реакції гіперчутливості та анафілактичні реакції. Оскільки про ці явища повідомлялося на добровільній основі і розмір популяції пацієнтів не визначений, неможливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок із впливом лікарського препарату.

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 реакції та відсутність 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.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

По 100 мл в флаконах скляних. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 29.12.2022.