

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КСАВРОН (XAVRON)

Склад:

- діюча речовина: едаравон;
- 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону;
- допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), натрію хлорид, натрію гідроксид, фосфорна кислота, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на нервову систему. Едаравон.

Код АТХ N07XX14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування 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.

На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку лікарський засіб демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів.

Етіологія початку і розвитку бічного аміотрофічного склерозу (БАС) на теперішній час остаточно не визначені. Проте було висловлено припущення, що оксидативний стрес, спричинений вільними радикалами, може бути етіологічним фактором для даної патології. Едаравон, завдяки своєму пригнічувальному впливові на перекисне окислення ліпідів шляхом зв'язування вільних радикалів, демонструє гальмування розвитку захворювання, зменшуючи окисне пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини / нервові клітини).

Також нещодавно було визначено, що оксидативний стрес є ключовим фактором у патогенезі коронавірусної хвороби (COVID-19).

Близько 5 % пацієнтів з коронавірусною хворобою мають тяжкі пошкодження легень та/або поліорганну дисфункцію. Згідно з даними досліджень на тваринах, едаравон послаблює індукований ліпополісахаридом, екстрагованим із мембрани *Escherichia coli* 0111:B4, гострий респіраторний дистрес-синдром, асоційований з раннім легневим фіброзом, шляхом зменшення оксидативного стресу та трансформації сигналу про фактор росту $\beta 1$ / Smad3.

Крім того, у важкохворих пацієнтів з COVID-19 часто розвиваються типові клінічні прояви шоку, метаболічний ацидоз та спостерігаються аномальні параметри згортання крові, що свідчить про дисфункцію мікроциркуляції.

Системна запальна реакція, що виникає при бактеріальних та вірусних інфекціях, травмах (особливо при політравмі), масивних хірургічних втручаннях, ішемії і реперфузії будь-якого органа та злоякісних новоутвореннях, є також головним фактором розвитку коагулопатії, асоційованої з COVID-19, що підтримує концепцію тромбозапалення. Коронавірусна хвороба пов'язана з проблемами і тромбозапалення, і аутоімунітету. Нині тяжка форма COVID-19 розглядається як системний тромбозапальний синдром, що проявляється розвитком мікро- та макросудинних тромбозів венозного та артеріального русла.

Ймовірно, існують спільні патогенетичні механізми коагулопатії при COVID-19 і імунозапальних ревматичних захворюваннях, пов'язаних із дисрегуляцією синтезу

прозапальних цитокінів, активацією систем комплемента, гіперпродукуванням антифосфоліпідних антитіл та ін.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічне дослідження Ксаврону, метою якого було визначення ефективності та безпеки при комплексному лікуванні стану, який виникає внаслідок системної запальної відповіді при інфекційних захворюваннях, включно з коронавірусною хворобою (COVID-19), було проведено у 5 відповідно кваліфікованих центрах України. 150 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу базової терапії з додаванням лікарського засобу Ксаврон або у групу базової терапії з додаванням плацебо.

Ксаврон вводили двічі на добу шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Загальна тривалість лікування становила не більше 14 діб. Як головну змінну оцінки ефективності було взято час до скасування кисневої терапії при терміні спостереження від 0 до 28 дня. Було виявлено статистично значущі відмінності між групою застосування Ксаврону і групою плацебо на користь групи Ксаврону при порівнянні за головною змінною «час до скасування кисневої терапії у годинах ($p = 0,016$, односторонній) та днях ($p = 0,021$, односторонній)». Скориговане одностороннє p -значення з урахуванням як коваріати індексу маси тіла (ІМТ) становило 0,008 (одностороннє) та 0,011 (одностороннє) відповідно. Отримані результати свідчать про переважну ефективність терапії в групі Ксаврону порівняно з групою плацебо.

В процесі дослідження не було зареєстрованого жодного серйозного побічного явища. Більшість зареєстрованих побічних явищ були легкого та середнього ступенів тяжкості як у групі плацебо, так і у групі Ксаврону. Не було виявлено негативного впливу на життєво важливі показники в обох групах.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику лікарського засобу досліджували на п'яти здорових чоловіках-добровольцях та п'яти здорових чоловіках-добровольцях літнього віку через 30 хвилин після багатократного внутрішньовенного введення дози препарату (0,5 мг/кг) двічі на добу впродовж 2 днів. Концентрація незміненого препарату у плазмі крові в обох групах знижувалась однаково без слідів накопичення.

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

Рівень зв'язування едаравону з білками сироватки крові та сироватковим альбуміном становить 92 % та 89–91 % відповідно (*in vitro*).

У плазмі крові головними метаболітами едаравону є сульфатні кон'югати, також були виявлені кон'югати з глюкуроною кислотою. У сечі здебільшого були виявлені глюкуроніди і у меншій кількості – сульфати.

Через 12 годин після введення 0,7–0,9 % лікарського засобу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а 71,0–79,9 % – у вигляді метаболітів.

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.

У складі комплексного лікування стану, який виник внаслідок системної запальної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19).

Протипоказання.

Тяжка форма ниркової недостатності.
Гіперчутливість до складових лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні едаравону й антибіотиків з нирковим типом екскреції (цефазолін натрій, цефотіам гідрохлорид, піперацилін натрій та ін.) існує імовірність посилення дисфункції нирок. У разі такого комбінованого застосування потрібен ретельний нагляд з моніторингом функціонування нирок.

Ксаврон перед введенням слід розчинити у 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Змішування з іншими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять різні цукри, може призвести до зниження концентрації едаравону.

Лікарський засіб не слід змішувати з розчинами для парентерального харчування та/або розчинами, що містять амінокислоти, а також вводити через ті самі інфузійні системи.

Ксаврон не змішувати з протисудомними препаратами, включаючи діазепам, фенітоїн натрій та ін., через можливість утворення каламуті. Також не змішувати з калію канреноатом.

Особливості застосування.

Застосування лікарського засобу Ксаврон слід здійснювати під ретельним контролем лікарів, які мають досвід застосування даного препарату.

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.

Випадків призначення даного лікарського засобу пацієнтам з важкою формою БАС вище 4 ступеня і пацієнтам, у яких показник форсованої життєвої ємності легень менше 70 % від теоретично нормального, небагато, тому його ефективність і безпека не доведені. При призначенні Ксаврону таким пацієнтам слід приймати зважене рішення з урахуванням ризиків і користі.

Повідомляли про випадки виникнення рецидиву церебральної емболії або крововиливу у мозок під час або після введення лікарського засобу.

На початку лікування препаратом слід визначити рівні азоту сечовини крові (АСК), креатиніну, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинкінази, еритроцитів, виконати тест функціонування нирок та аналіз тромбоцитів.

Під час введення едаравону слід регулярно проводити аналізи функціонування печінки, нирок та аналізи крові, і у разі, якщо будуть виявлені аномальні зміни у показниках аналізів або олігурія, слід негайно припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів. Крім того, слід продовжувати ретельні спостереження за станом пацієнта і після закінчення ін'єкцій.

У пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом (БАС) у міру прогресування хвороби існує імовірність 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 значення АСК варіюється залежно від кількості води в організмі, замість того, щоб порівнювати одноразовий показник АСК з контрольним значенням, слід контролювати зміну АСК, щоб переконатися в наявності або відсутності тенденції до погіршення.

У пацієнтів з м'язовою атрофією перед початком і під час ін'єкцій на додаток до вимірювання креатиніну в сироватці крові та АСК слід здійснювати оцінку функціонування нирок за аналізами, які не залежать від зміни м'язової маси, такими як визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації цистатину С у сироватці крові, розрахунок кліренсу креатиніну в сечі.

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

Якщо під час ін'єкції виникли ускладнення, такі як інфекція, і необхідно додатково приймати антибіотики, слід ретельно розглянути питання про необхідність продовження ін'єкції препарату, і у разі продовження слід особливо ретельно контролювати лабораторні показники. Крім того, навіть після закінчення введення лікарського засобу слід провести детальну перевірку і ретельно вести спостереження (детальніше див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки під час лікування препаратом може виникнути лихоманка, кашель, утруднене дихання і гостра дисфункція легень, що супроводжується аномаліями рентгенографії грудної клітки, слід ретельно стежити за станом пацієнта, і якщо подібні симптоми з'явилися, слід припинити прийом препарату і вжити відповідних заходів, таких як введення наднирковозалозних кортикостероїдів.

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

Ксаврон слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів:

- з порушенням функції нирок та/або зневодненням (через високий ризик розвинення гострої ниркової недостатності);
- з інфекцією (ниркова недостатність може посилитися через погіршення загального стану пацієнта);
- з порушенням функцій печінки (можливе погіршення печінкової недостатності);
- з захворюваннями серця (можливе погіршення захворювання, а також розвиток ниркової недостатності);
- з тяжкими порушеннями свідомості (пацієнти не реагують на зовнішню стимуляцію);
- пацієнти літнього віку (сповіщалося про летальні випадки у цій категорії пацієнтів).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпечність застосування лікарського засобу у період вагітності не встановлена. Призначення препарату вагітним не бажано.

Жінкам у період застосування лікарського засобу слід утримуватися від годування груддю, оскільки препарат проникає у грудне молоко.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом, прояви порушень повсякденної діяльності, полегшення різного роду дисфункцій: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів.

Інгібуючий вплив на прогресування дисфункції при бічному аміотрофічному склерозі (БАС): призначати 60 мг едаравону (2 ампули), шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин, 1 раз на добу. Перед введенням вміст ампули слід розчинити в достатньому об'ємі 0,9 % натрію хлориду. Як правило, період введення лікарського засобу 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 лікарського засобу протягом 14 днів, після чого починається період спокою протягом 14 днів.

У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена, залежно від клінічного стану пацієнта.

Застосування у складі комплексного лікування стану, який виник внаслідок системної запальної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19): 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду. Загальна тривалість лікування становить не більше 14 діб.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки у пацієнтів літнього віку загалом знижені фізіологічні функції, то у разі появи побічних ефектів слід припинити прийом лікарського засобу і вжити відповідних заходів. Опубліковано багато даних про те, 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. Немає досвіду клінічного застосування дітям при БАС та у складі комплексного лікування стану, який виник внаслідок системної запальної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19).

Передозування.

Випадки передозування не описані.

Побічні реакції.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, нефротичний синдром.

З боку шкіри: висип, почервоніння, набряк, відчуття свербіжжю, еритема.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функцій печінки, печінкова недостатність, фульмінантний гепатит, жовтяниця.

З боку нервової системи: безсоння, головний біль.

З боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску.

З боку крові: агранулоцитоз, синдром ДВЗ-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання), зниження кількості еритроцитів, лейкоцитоз, лейкопенія, зменшення рівня гематокриту, зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитоз, тромбоцитопенія.

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

З боку шлунково-кишкової системи: нудота, блювання.

З боку кістково-м'язової системи: рабдоміоліз.

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

Зміна лабораторних показників: підвищення рівнів АлАТ, АсАТ, ЛДГ, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, білірубину, креатиніну, сечової кислоти в сироватці крові, глюкозурія, гематурія, протеїнурія.

Зміни у місці введення: почервоніння у місці ін'єкцій, припухлість у місці ін'єкцій.

Загальні розлади: гіпертермія.

Повідомлення про 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.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

Скляні ампули по 20 мл.

По 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці з картону.

По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.