

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного средства

КСАВРОН (XAVRON)

Состав:

- действующее вещество: эдаравон;
- 1 мл раствора содержит 1,5 мг эдаравона;
- другие составляющие: натрия метабисульфит (Е 223), натрия хлорид, натрия гидроксид, фосфорная кислота, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Другие средства, действующие на нервную систему. 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 продуцирования арахидоновой кислоты увеличивается количество производимых свободных радикалов. Эти свободные радикалы приводят к перекисному окислению ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов клеточных мембран, повреждая их, что приводит к нарушению функции головного мозга.

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

Этиология начала и развития бокового амиотрофического склероза (БАС) в настоящее время окончательно не определена. Однако было предположено, что оксидативный стресс, вызванный свободными радикалами, может быть этиологическим фактором для данной патологии. Эдаравон, благодаря своему угнетающему воздействию на перекисное окисление липидов путем связывания свободных радикалов, демонстрирует торможение развития заболевания, уменьшая окислительное повреждение клеток мозга (сосудистые эндотелиальные клетки/нервные клетки).

Также недавно было определено, что оксидативный стресс является ключевым фактором в патогенезе коронавирусной болезни (COVID-19).

Около 5% пациентов с коронавирусной болезнью имеют тяжелые повреждения легких и полиорганную дисфункцию. Согласно данным исследований на животных, эдаравон ослабляет индуцированный липополисахаридом, экстрагированным из мембраны *Escherichia coli* 0111:B4, острый респираторный дистресс-синдром, ассоциированный с ранним легочным фиброзом, путем уменьшения оксидативного стресса и трансформации сигнала S3.

Кроме того, у тяжелобольных пациентов с COVID-19 часто развиваются типичные клинические проявления шока, метаболический ацидоз и наблюдаются аномальные параметры свертывания крови, что свидетельствует о дисфункции микроциркуляции.

Системная воспалительная реакция, возникающая при бактериальных и вирусных инфекциях, травмах (особенно при политравме), массивных хирургических вмешательствах, ишемии и реперфузии любого органа и злокачественных новообразованиях, является также главным фактором развития коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 тромбовоспаление.

Коронавирусная болезнь связана с проблемами и тромбовоспаления, и аутоиммунитета. В настоящее время тяжелая форма COVID-19 рассматривается как системный тромбовоспалительный синдром, проявляющийся развитием микро- и макрососудистых тромбозов венозного и артериального русла.

Вероятно, существуют общие патогенетические механизмы коагулопатии при COVID-19 и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, связанных с дисрегуляцией синтеза провоспалительных цитокинов, активацией систем комплемента, гиперпродукцией антифосфолипидных антител и т.д.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническое исследование Ксаврона, целью которого было определение эффективности и безопасности при комплексном лечении состояния, возникающего вследствие системного воспалительного ответа при инфекционных заболеваниях, включая коронавирусную болезнь (COVID-19), было проведено в 5 соответственно квалифицированных центрах Украины. 150 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу базовой терапии с добавлением лекарственного средства Ксаврон или в группу базовой терапии с добавлением плацебо.

Ксаврон вводили дважды в сутки путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Длительность лечения составляла не более 14 суток. Как главную переменную оценку эффективности было взято время до отмены кислородной терапии при сроке наблюдения от 0 до 28 дня. Были выявлены статистически значимые различия между группой применения Ксаврона и группой плацебо в пользу группы Ксаврона при сравнении по главной переменной «время до отмены кислородной терапии в часах ($p = 0,016$, одностороннее) и днях ($p = 0,021$, одностороннее)». Скорректированное одностороннее p -значение с учетом как ковариата индекса массы тела (ИМТ) составляло 0,008 (одностороннее) и 0,011 (одностороннее) соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о преобладающей эффективности терапии в группе Ксаврона по сравнению с группой плацебо.

В процессе исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного явления. Большинство зарегистрированных побочных явлений были легкой и средней степени тяжести как в группе плацебо, так и в группе Ксаврона. Не выявлено негативного влияния на жизненно важные показатели в обеих группах.

Фармакокинетика.

Фармакокинетику лекарственного средства исследовали на пяти здоровых мужчинах-добровольцах и пяти здоровых мужчинах-добровольцах пожилого возраста через 30 минут после многократного введения дозы препарата (0,5 мг/кг) дважды в сутки в течение 2 дней. Концентрация неизмененного препарата в плазме крови в обеих группах снижалась без следов накопления.

Фармакокинетические параметры	Здоровые мужчины-добровольцы (n=5)	Здоровые мужчины-добровольцы пожилого возраста (n=5)
$C_{m\bar{x}}$ (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

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 обнаружены конъюгаты с глюкуроновой кислотой. В моче в большинстве своем были обнаружены глюкурониды и в меньшем количестве – сульфаты.

Через 12 часов после введения 0,7-0,9% лекарственного средства выводится с мочой в неизмененном виде, а 71,0-79,9% - в виде метаболитов.

Клинические свойства.

Показания.

Облегчение неврологических симптомов, проявлений нарушений деятельности в повседневной жизни и функциональных расстройств, связанных с острым ишемическим инсультом.

Замедление прогрессирования функциональных расстройств у больных боковым амиотрофическим склерозом.

В составе комплексного лечения состояния, возникшего вследствие системного воспалительного ответа при коронавирусной болезни (COVID-19).

Противопоказания.

Тяжелая форма почечной недостаточности.

Гиперчувствительность к составляющим лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий.

При одновременном применении эдаравона и антибиотиков с почечным типом экскреции (цефазолин натрий, гидрохлорид цефотиам, пиперациллин натрий и др.) существует вероятность усиления дисфункции почек. При таком комбинированном применении требуется тщательный надзор с мониторингом функционирования почек.

Ксаврон перед введением следует растворить в 100 мл физраствора натрия хлорида. Смешивание с другими растворами для внутривенного введения, содержащими различные сахара, может привести к снижению концентрации эдаравона.

Лекарственное средство 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 натрий и др., из-за возможности образования мути. Также не смешивать с калием канреноатом.

Особенности применения.

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

Во время терапии могут наблюдаться ухудшение ОПН или нарушение функции почек, тяжелая печеночная дисфункция и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), которые могут иметь летальные последствия.

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

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

В начале лечения препаратом следует определить уровни азота мочевины крови (АСК), креатинина, аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, эритроцитов, выполнить тест функционирования почек и анализ.

При введении эдаравона следует регулярно проводить анализы функционирования печени, почек и анализы крови, и в случае, если будут выявлены аномальные изменения в показателях анализа или олигурии, 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 выявления снижения показателей креатинина в сыворотке крови из-за мышечной атрофии, поэтому вместо того, чтобы сравнивать однократный 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 АСК варьируется в зависимости от количества воды в организме, вместо того чтобы сравнивать однократный показатель АСК с контрольным значением, следует контролировать изменение АСК, 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 АСК следует проводить оценку функционирования почек по анализам, не зависящим от изменения мышечной массы, таким 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 лекарственного средства и принять соответствующие меры по сотрудничеству с врачами, имеющими достаточные знания 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 продления инъекции препарата, и в случае продолжения следует особенно тщательно контролировать лабораторные показатели. Кроме того, даже после окончания введения лекарственного средства следует провести подробную проверку и тщательно вести наблюдение (подробнее см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Поскольку во время лечения препаратом 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 особо 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 усугубиться из-за ухудшения общего состояния пациента);
- с нарушением функций 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 в период беременности или кормления грудью.

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

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

Дети.

Безопасность применения лекарственного средства для детей не установлена.

Недостаточно опыта применения при остром ишемическом инсульте у детей. Нет опыта клинического применения детям при БАС и в составе комплексного лечения состояния, возникшего вследствие системного воспалительного ответа при коронавирусной болезни (COVID-19).

Передозировка.

Случаи передозировки не описаны.

Побочные реакции.

Со стороны мочевыделительной системы: ОПН, нефротический синдром.

Со стороны кожи: сыпь, покраснение, отек, чувство зуда, эритема.

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

Со стороны нервной системы: бессонница, головные боли.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны крови: агранулоцитоз, синдром ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), снижение количества эритроцитов, лейкоцитоз, лейкопения, уменьшение 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, затруднение дыхания и т.д.).

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

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

Общие нарушения: гипертермия.

Сообщение о 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: isf.d@gv.u

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

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

Упаковка.

Стеклянные ампулы по 20 мл.

По 2 ампулы в контурной ячеистой упаковке, по 1 контурной ячеистой упаковке в пачке из картона.

По 5 ампул в контурной ячеистой упаковке, по 2 контурные ячеистая упаковка в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО "Юрия-Фарм".

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108. Тел.: (044) 281-01-01.