

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эберпрот-П, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 0,075 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждый флакон содержит *действующее вещество* – эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный 0,075 мг.

Список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Пористая масса или порошок белого цвета без видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В составе комплексной терапии (медикаментозная терапия, хирургическая обработка раны) синдрома диабетической стопы с глубокими незаживающими в течение 4 недель и более язвами площадью от 1 см², достигающими сухожилия, связки, сустава или кости, и имеющими достаточный уровень оксигенации.

Лекарственный препарат показан исключительно в качестве дополнения, а не замены надлежащей практики ухода за язвами.

Эффективность Эберпрот-П не была установлена для лечения пролежней и язв при венозном застое, и не была оценена для лечения поверхностных диабетических невропатических язв (I-II стадия) или ишемических диабетических язв.

4.2 Режим дозирования и способ применения

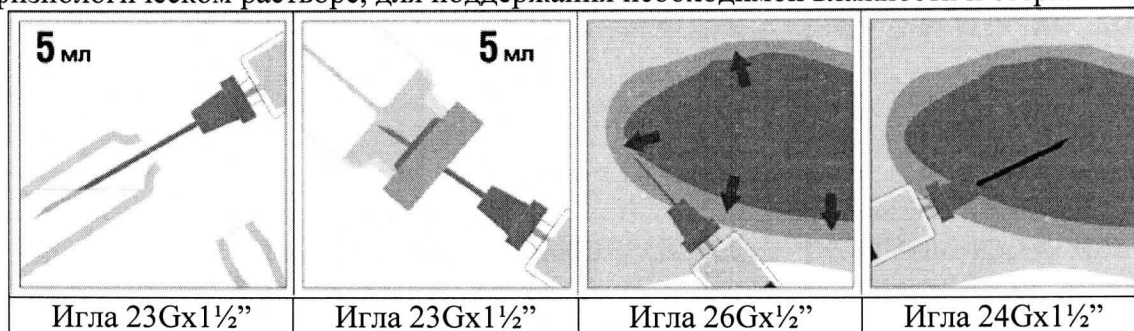
Препарат следует применять одновременно с сопутствующей терапией при язве диабетической стопы, с соответствующей хирургической обработкой раны, уменьшением зон давления и регулярным лечением. Перед применением препарата также необходимо установить диагноз и провести своевременное лечение инфекции язвы. При подозрении на злокачественность ран необходимо провести биопсию, чтобы исключить наличие неоплазии.

Рекомендуемая доза препарата – 0,075 мг препарата, разведенного в 5 мл воды для инъекций, 3 раза в неделю в виде инъекций около и внутрь раны. Лечение продолжают до полной грануляции пораженного участка, закрытия пораженного участка трансплантантом, или в течение максимального периода – 8 недель.

После обработки раны осуществляют инфильтрацию раствора препарата в край язвы иглами 12,7 мм (26Gx1/2”), а в случае глубокого поражения используют иглы 25 мм (24Gx1 1/2”).

Прежде всего необходимо инфильтрировать чистые зоны раны и поэтому следует менять иглы при смене мест ввода для снижения риска возникновения и

распространения инфекции. После этого рану накрывают марлей, смоченной в физиологическом растворе, для поддержания необходимой влажности и стерильности.



Лечение следует прекратить при образовании грануляционной ткани, полностью покрывающей всю рану, или уменьшении размера раны до менее 1 см².

Если после 3 недель непрерывного лечения не образуется грануляционная ткань, формирующая ложе язвы, необходимо пересмотреть терапию и рассмотреть факторы, замедляющие заживление (остеомиелит, местная инфекция или нарушения обмена веществ).

Особые группы пациентов

Дети

Нет данных относительно применения препарата у детей. Применение препарата не рекомендуется у данной возрастной категории пациентов.

Почечная недостаточность:

Эберпрот-П следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью (креатинин > 200 мкмоль/л). При клиренсе креатинина < 30 мл/мин применение препарата противопоказано.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу препарата или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- диабетическая кома или диабетический кетоацидоз;
- хроническая сердечная недостаточность III - IV класса по NYHA;
- наличие в течение последних 3 месяцев эпизодов острой сердечно-сосудистой патологии (тяжелого острого сердечно-сосудистого состояния), таких, как острый инфаркт миокарда, тяжелая стенокардия, острый инсульт или транзиторная ишемическая атака и/или явлений тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии);
- тяжелая атриовентрикулярная блокада (III степени), фибрилляция предсердий с неконтролируемым ритмом;
- злокачественные новообразования;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- наличие некроза раны (перед введением препарата необходима хирургическая обработка раны);
- наличие инфекционного процесса, в том числе остеомиелита (препарат применяют после его полного разрешения); наличие признаков критической ишемии конечности (величина лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $\geq 0,6$, но $\leq 1,3$ и/или величина пальце-плечевого индекса $> 0,5$; и/или $TcPO_2 < 30$ мм рт. ст.): возможно использование препарата только после реваскуляризации;
- препарат Эберпрот-П следует с осторожностью применять у пациентов с

поражением клапанов сердца (например, кальцификация аортальных клапанов), тяжелым стенозом сонных артерий ($< 70\%$ NASET), тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эберпрот-П применяется в составе комплексной терапии (антибактериальная терапия, хирургическая обработка раны) синдрома диабетической стопы.

Лечение должны проводить опытные специалисты, имеющие необходимое оборудование для диагностики, а также опыт в лечении синдрома диабетической стопы.

Перед введением препарата проводят хирургическую обработку раны с соблюдением всех условий асептики и антисептики.

Содержимое флакона Эберпрот-П используют однократно и только для одного пациента. Следует проявлять осторожность, чтобы избежать возникновения повреждений и бактериального загрязнения флаконов. Раствор препарата следует использовать сразу после приготовления.

Необходимо использовать новую стерильную иглу для каждой инъекции, чтобы избежать любого потенциального проникновения возбудителей инфекций в очаг поражения.

До начала лечения Эберпрот-П необходимо исключить злокачественную этиологию язвы.

При наличии остеомиелита необходимо провести соответствующую терапию до начала использования Эберпрот-П. Если существуют инфицированные раны, перед применением препарата следует провести их своевременное лечение.

У пациентов с ишемией, связанной с периферической макроангиопатией, необходимо провести реперфузию поврежденной конечности.

Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с ишемической кардиомиопатией и почечной недостаточностью (креатинин более 200 мкмоль/л) в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Информация о взаимодействии препарата Эберпрот-П с другими местными (наружными) лекарственными препаратами отсутствует, поэтому не рекомендуется его использование одновременно с другими препаратами для местного применения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с отсутствием данных относительно безопасности применение Эберпрот-П во время беременности не рекомендуется.

Период лактации

Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому не рекомендуется применение в период кормления грудью.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В клинические испытания препарата Эберпрот-П всего было включено 402 пациента. Наиболее частыми побочными реакциями были боль и жжение в месте инъекции, дрожь, озноб, местная инфекция, повышение температуры тела (лихорадка).

Нежелательная реакция	Доза препарата Эберпрот-П		Плацебо	Всего
N (%)	0,025 мг 204 (49,1)	0,075 мг 142 (34,2)	56 (13,5)	402 (100,0)
Боль в месте инъекции	34 (16,7)	34 (23,9)	23 (41,1)	91 (24,1)
Жжение в месте инъекции	31 (15,2)	33 (23,2)	19 (33,9)	83 (22,2)
Дрожь	18 (8,8)	47 (33,1)	2 (3,6)	67 (16,4)
Озноб	15 (7,3)	38 (26,8)	2 (3,6)	55 (13,2)
Местная инфекция	19 (9,3)	22 (15,5)	10 (17,9)	51 (12,8)
Лихорадка	20 (9,8)	13 (9,1)	7 (12,5)	40 (9,6)

В таблице ниже приведена общая частота возникновения побочных реакций у пациентов в клинических испытаниях препарата Эберпрот-П в зависимости от частоты их развития, а также системы органов.

Система органов	Частота	Эберпрот-П 0,025 мг N=381	Эберпрот-П 0,075 мг N=550	Плацебо N=274
Реакции в месте введения	очень часто ($\geq 1/10$)	Жжение в месте введения (23,1%) Боль в месте введения (20,7%)	Жжение в месте введения (15,8%) Боль в месте введения (11,8%)	Жжение в месте введения (36,1%) Боль в месте введения (26,6%)
	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)	Кровотечение в месте введения (2,1%)	Кровотечение в месте введения (1,3%)	Кровотечение в месте введения (2,9%) Панникулит (1,1%)
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Жжение (0,5%) Панникулит, боль в покое, неприятный запах в месте повреждения (0,3%)	Жжение (0,5%) Панникулит (0,4%)	
Общие нарушения	очень часто ($\geq 1/10$)		Дрожь (16,5%) Озноб (11,8%)	
	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)	Дрожь (6,3%) Лихорадка (5,5%) Озноб (4,5%) Боль в пораженной конечности (1,6%) Отек (1,3%)	Лихорадка (3,3%) Отек (1,1%)	Лихорадка (4,4%) Озноб (1,5%) Боль в пораженной конечности (1,1%)
	нечасто ($\geq 1/1000$)	Чувство холода, слабость, легкая	Боль в пораженной конечности (0,5%)	Отек, дрожь (0,7%)

Система органов	Частота	Эберпрот-П 0,025 мг N=381	Эберпрот-П 0,075 мг N=550	Плацебо N=274
	/<1/100)	лихорадка (0,5%) Боль в ягодицах, боль в груди, отек голеностопного сустава, усталость, аллергическая реакция, шок, побледнение кожи в месте повреждения (0,3%)	Легкая лихорадка (0,7%) Стеснение в груди, вазовагальные реакции (0,4%) Боль в области груди, боль в груди, отек правого запястья, отек лица, увеличение значений СОЭ, липотимия, боль в животе (0,2%)	Отек век, легкая лихорадка, общее чувство недомогания, вазовагальные реакции, чувство холода (0,4%)
Инфекции и инвазии	часто (≥1/100 / <1/10)	Местная инфекция (5,5%)	Местная инфекция (4,5%)	Местная инфекция (3,6%) Межпальцевый микоз (1,1%)
	нечасто (≥1/1000 <1/100)	Абсцесс ягодицы, межпальцевый микоз (0,3%)	Межпальцевый микоз (0,7%) Эпидермофитоз (0,2%)	
Нарушения со стороны нервной системы	часто (≥1/100 / <1/10)		Головная боль (2,5%)	Головная боль (1,4%)
	нечасто (≥1/1000 <1/100)	Головная боль (0,8%) Спазмы в нижних конечностях (0,8%) Головокружение, онемение, судороги в пораженной конечности (0,3%)	Спазмы в нижних конечностях (0,7%) Головокружение, временная потеря зрения (0,4%) Увеличение лодыжечно-плечевого индекса, слабость, недомогание, функциональная неподвижность 2-го правого пальца ноги, паралич лицевого нерва, онемение, судороги в пораженной конечности, покалывание в пальцах правой ноги, покалывание	Конъюнктивальная гематома, судороги в пораженной конечности, покалывание в пальцах ног справа, покалывание во время введения

Система органов	Частота	Эберпрот-П 0,025 мг N=381	Эберпрот-П 0,075 мг N=550	Плацебо N=274
			во время введения (0,2%)	
Нарушения со стороны метаболизма	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)			Увеличение массы тела (1,1%)
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Увеличение массы тела, повышение уровня мочевой кислоты в крови (0,5%) Гиперхолестеринемия, повышение уровня гликозилированного гемоглобина (0,3%)	Увеличение массы тела (0,5%) Ощущение проникновения жидкости (0,4%) Повышение уровня триглицеридов и холестерина плазмы (0,2%)	
Эндокринные нарушения	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Диабетический кетоацидоз, гипогликемия (0,3%)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Гипергрануляция (0,8%)	Дерматит, супергрануляция (0,4%)	Местное покраснение (0,7%)
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Уплотнение дельтовидной мышцы, эритема, эритроцианоз левой стопы, чесотка, фурункулез, миаз, пиодермия кожи головы, сыпь (0,3%)	Изменение цвета на 2-м правом пальце ноги, затверждение краев поражения, сыпь, чесотка, фурункулез, паронихия, ломкость ногтей, зуд, зуд в левом глазу, покраснение, отек, травматическая гематома ягодичной области (0,2%)	Паронихия, зуд, потоотделение, супергрануляция, травматическая гематома ягодичной области, ссадина на правом локте (0,4)
Желудочно-кишечные нарушения	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)	Рвота (2,4%) Тошнота (1,0%)	Тошнота (2,9%) Диарея (1,4%)	
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Повышенная кислотность (0,5%) Диарея, болезненная дефекация, боли в эпигастральной области, запор, изжога, кровотечение при дефекации (0,3%)	Рвота (0,9%) Диспепсия (0,5%) Боль в животе, энтероколит, зубная боль (0,4%) Изжога, запоры, боли в эпигастральной области, проблемы с пищеварением	Тошнота (0,7%) Диарея, боль в ротоглотке, рвота (0,4%)

Система органов	Частота	Эберпрот-П 0,025 мг N=381	Эберпрот-П 0,075 мг N=550	Плацебо N=274
			(0,2%)	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)	Анемия (1,3%)	Анемия (1,3%)	Анемия (1,8%)
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Вторичная инфекция лимфатической системы конечностей (0,3%) Лимфангит (воспаление лимфатических сосудов) (0,5%)	Лейкопения (0,4%) Снижение уровня гемоглобина (0,2%) Тромбоцитопения (0,4%) Увеличение тромбоцитов (0,2%)	Снижение уровня гемоглобина (0,4%) Тромбоцитоз (0,4%)
Нарушения со стороны сердца и сосудов	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Боль в груди, гипертензия (0,5%) Гипотензия (0,3%) Флебит, гиперемия (0,3%) ИБС, острый инфаркт миокарда (0,3%) Гематома (0,8%)	Гипертензия (0,9%) Боль в груди (0,7%) Гипотензия, тахикардия (0,4%) Повышение локальной температуры в пораженной конечности (0,2%) Гематома (0,8%)	Повышение локальной температуры в пораженной конечности (0,7%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Почечная недостаточность, цистит, повышение креатинина (0,3%)	Инфекция мочевых путей (0,4%) Почечные боли, почечная недостаточность, повышение креатинина, цистит (0,2%)	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто ($\geq 1/100$ / $< 1/10$)			Катаральный синдром (1,1%)
	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Катаральный синдром (0,5%) Бронхопневмония, одышка, кровохарканье (при баротравмах), пневмония, респираторный сепсис, частые прос-	Кашель (0,5%) Диспноэ (0,4%) Одышка, боль в горле, пневмония, частый катаральный синдром (0,2%)	Отек легких, острый отек легких, гриппоподобные симптомы, одышка, острый синусит (верхнечелюстные пазухи), кашель (0,4%)

Система органов	Частота	Эберпрот-П 0,025 мг N=381	Эберпрот-П 0,075 мг N=550	Плацебо N=274
		тупые заболевания, заложенность ушной раковины (при баротравмах) (0,3%)		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)		Боль в суставах (0,4%) Боль в подключичной области и левом плече, боль в плече, боль в костях, травма колена (0,2%)	Абсцесс коленного сустава (0,4%)
Психические расстройства	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Анорексия, бессонница (0,5%) Депрессия, онемение пальцев (0,3%)	Бессонница, сонливость (0,4%) Анорексия (0,2%)	Анорексия (0,4%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Повышение трансаминаз (0,5%) Высокий уровень ААТ (0,3%)		
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$)	Острый вирусный конъюнктивит (0,3%)	Покраснение глаз (0,2%)	

В постмаркетинговом исследовании безопасности на 1788 пациентах, неблагоприятные явления были зарегистрированы у 873. Наиболее часто наблюдались: боль в месте введения (21,7%), дрожь (19,9%), жжение в месте введения (16,0%), озноб (9,2%), местная инфекция (3,8%) и лихорадка (2,3%).

Частота возникновения побочных явлений представлена в таблице

Органы и системы	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и / $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ и / $< 1/100$)	Редко ($> 1/10000$ и / $< 1/1000$)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Лимфангит (0,05%)
				Анемия (0,05%)
				Васкулитная сыпь (0,05%)
Эндокринные нарушения			Гипогликемия (0,2%)	Диабетический кетоацидоз (0,05%)
				Жажда (0,05%)
Нарушения со стороны нервной системы			Головная боль (0,9%)	Невнятная речь (0,05%)
			Головокружение (0,8%)	
			Потеря чувствительности (0,2%)	Нарушение походки (0,05%)

Органы и системы	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 и <1/10)	Нечасто (≥1/1000 и <1/100)	Редко (>1/10000 и <1/1000)
скелетной и соединительной ткани			Судороги ног (0,1%)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Хроническая почечная недостаточность (0,1%)	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль (21,7%)		Кровоизлияние (0,2%)	Ощущение теплоты (0,05%)
	Жжение (16%)			
	Дрожь (19,9%)	Озноб (9,2%)	Утомляемость (0,2%)	Слабость (0,05%)
		Местная инфекция (3,8%)	Панникулит (0,2%)	Боли в нижних конечностях (0,05%)
		Лихорадка (2,3%)	Гипотермия (0,1%)	Вазовагальная реакция (0,05%)
		Ухудшение патологического процесса (1,6%)	Боль в области раны (0,1%)	Бледность (0,05%)
				Боли в животе (0,05%)
				Непроизвольный стул (0,05%)
				Экспозиция костной ткани (0,05%)
				Септический шок (0,005%)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Случаев передозировки отмечено не было, специфического антидота не существует. В связи с местным применением препарата, а также, учитывая нарушение кровообращения у больных диабетом с распространенным поражением, вероятность возникновения системных побочных эффектов минимальна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие ранозаживляющие средства.
АТС: D03AX.

Влияние эпидермального фактора роста (ЭФР) на процесс заживления широко изучено. ЭФР представляет собой высокоочищенный пептид, состоящий из 53 аминокислот с молекулярным весом 6045 дальтон и изоэлектрической точкой 4,6.

ЭФР стимулирует пролиферацию фибробластов и эпителиальных клеток. Он обладает мощной митогенной активностью *in vivo* в отношении, среди прочих, клеток эпидермиса, гладких мышц сосудов, фибробластов и кератиноцитов.

Первыми биологическими эффектами, связанными с парентеральным введением ЭФР новорожденным мышам, были преждевременное открытие век и раннее прорезывание зубов.

Позднее ЭФР был выделен Козном и Карпентером из человеческой мочи; впоследствии сообщалось об его обнаружении в нескольких жидкостях организма человека, таких как сыворотка, слюна, гастродуоденальный сок, молозиво, амниотическая и семенная жидкости.

ЭФР регулирует процессы роста, дифференцировки и метаболизма нескольких клеток. Он стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, что обеспечивает синтез и отложение коллагена. Это также является хемоаттрактантом и митогенным агентом для эндотелиальных и эпителиальных клеток.

ЭФР оказывает свое действие путем связывания со специфическим рецептором на мембране клеток-мишеней. Рецептор представляет собой гликопротеин с тирозинкиназной активностью. Данный рецептор был обнаружен в нескольких клеточных линиях человека, за исключением гемопоэтических клеток. Относительно много его в коже.

Эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный (ЭФРчр) продуцируется штаммом дрожжей *Saccharomyces Cerevisiae*, в геном которого методами генной инженерии введен ген ЭФРчр. ЭФРчр, полученный на основе технологии рекомбинантной ДНК, по механизму действия идентичен эндогенному эпидермальному фактору роста, вырабатываемому в организме.

Защитное и трофическое действие ЭФРчр, вводимого парентерально, было подтверждено в нескольких экспериментальных фармакодинамических исследованиях. У крыс, подвергшихся полной поперечной аксотомии седалищного нерва в тазобедренной области, нейропротекторный эффект инъекций ЭФРчр в область раны был продемонстрирован посредством стимуляции реакции морфофункциональной регенерации аксона и синтеза миелина. В двух независимых исследованиях, проведенных в разное время, было продемонстрировано: а) 20-дневное лечение с ЭФРчр способствовало восстановлению нервной моторной проводимости спустя 60 дней после получения травмы; б) лечение способствовало восстановлению аксона и миелина и предотвращало или уменьшало изменения, свидетельствующие о внутриаксональной дегенерации; в) лечение предотвратило или отсрочило начало трофических изменений мягких тканей конечностей (кожи и окружающих тканей), таких как появление подошвенных язв и некроз пальцев ног.

В двух исследованиях, проведенных на грызунах, одно с гиподермальными ожогами 8-9% тела, а другое с мультиорганическими повреждениями, вызванными тиоацетамидом, у животных, получавших ЭФРчр внутрибрюшинно в дозе 30 мкг/кг, наблюдалось снижение летальности и уменьшение поражения желудочно-кишечного тракта и почек в сравнении с контрольными группами. Одновременно, дозозависимость защитного действия ЭФРчр была продемонстрирована на моделях поражения печени и ишемии/реперфузии почки в дозах 500 мкг/кг и 750 мкг/кг, вводимых внутрибрюшинно. Маркеры окислительного стресса, такие как малоновый диальдегид, были значительно снижены в группах, получавших ЭФРчр.

В биопсиях грануляционной ткани пациентов, получавших инъекции Эберпрот-П, наблюдался неоангиогенез микроциркуляторной части сосудистого русла в случаях ишемических язв, в случаях невропатических – наблюдалась пролиферативная реакция.

5.2 Фармакокинетические свойства

Физиологические уровни ЭФРчр в плазме не обнаруживается, но определяется в тромбоцитах (приблизительно $500 \text{ пкмоль}/10^{12}$ тромбоцитов).

После коагуляции концентрация ЭФРчр достигает $130 \text{ пмоль}/\text{л}$, что достаточно для индуцирования митоза и миграции клеток.

Изучен фармакокинетический профиль (ПК) введенного ^{125}I -ЭФРчр, его распределение в органах и пути элиминации. Исследования проводились на крысах и собаках после однократного введения местно и внутривенно. Самые высокие уровни, выраженные в нг/г ткани, были достигнуты в почках, печени, коже и желудке. Согласно данным радиоактивного детектирования спустя 96 часов после введения 78% соединения обнаруживается в моче в виде метаболитов. Кинетика ЭФРчр после в/в введения характеризуется быстрой фазой распределения, за которой следует более медленная фаза элиминации, как в крови, так и в плазме. Было продемонстрировано, что печень и почки являются ключевыми органами, ответственными за фазу быстрого распределения. Концентрация в крови всегда была ниже плазменной. ЭФРчр не распределялся в клеточной фракции крови, что ожидаемо вследствие отсутствия соответствующих рецепторов в этих клеточных линиях. Прежде чем выводиться с мочой ЭФРчр подвергался в организме быстрой деградации. В соответствии с полученными результатами это основной путь выведения. Предполагается, что почки являются основным органом, который принимает участие в усвоении и метаболизме ЭФРчр. При местном применении ЭФРчр практически не проникал в кровеносное русло как в случае животных с интактными кожными покровами, так и у животных с раневыми поражениями.

В исследовании фармакокинетики после инъекций ЛС Эбепрот-П 75 мкг в пораженный участок 3 раза в неделю у пациентов с диабетическими язвами стопы 1 и 2 степени по Вагнеру максимальные плазменные уровни ЭФРчр были достигнуты через 5-15 минут после введения ($T_{\max}$). Среднее значение площади под фармакокинетической кривой (AUC) после первой инъекции (период I) и после 15 введений (период II) препарата в дозе 75 мкг составило 198 и 243 $\text{нг} \times \text{час}/\text{мл}$, соответственно; средняя максимальная концентрация препарата в крови ($C_{\max}$) составила 1040 $\text{нг}/\text{мл}$. Период полувыведения ($t_{1/2}$) и среднее время удержания (MRT) препарата в организме были близки к 1 часу. Полный клиренс происходил примерно за 2 часа. В течение 48 часов после введения повышенного выведения ЭФРчр с мочой по сравнению с группой, получавшей плацебо, не было выявлено. Следовательно, уровень ЭФРчр в моче должен соответствовать эндогенно продуцируемому. В данном исследовании полное закрытие язв было достигнуто у 87,5% пациентов после 12 недель лечения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты стандартных доклинических исследований фармакологии безопасности, острой токсичности, токсичности повторных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности не указывают на наличие особой опасности для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

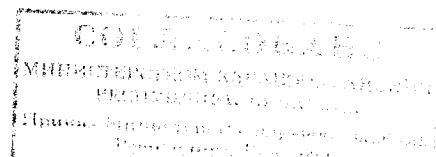
6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Декстран 40

Натрия дигидрофосфат дигидрат

Динатрия гидрофосфат безводный (E339)



6.2 Несовместимость

Не рекомендуется использование одновременно с другими препаратами для местного применения.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Препарат после восстановления использовать немедленно.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Для использования в стационаре.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 75 мкг активного вещества во флаконах из нейтрального бесцветного боросиликатного стекла I гидролитического класса, укупоренных пробкой из силиконизированного бромбутилкаучука, обкатанных колпачками алюмопластиковыми. На флаконы наклеивают этикетки самоклеящиеся. Один или шесть флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь,
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Произведено и расфасовано:

Национальный центр биопрепаратов для Центра геномной инженерии и биотехнологии,
Республика Куба.

Упаковано:

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 24 сентября 2014 г.

Дата перерегистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА