

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ГЕМОАКТИВ

### (НЕМОАСТІВ)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* транексамова кислота;

1 мл розчину для ін'єкцій містить транексамової кислоти 100 мг;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу.

Код АТХ В02А А02.

#### **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Транексамова кислота чинить антигеморагічну дію шляхом інгібування фібринолітичних властивостей плазміну. Відбувається формування комплексу за участю транексамової кислоти та плазміногену; транексамова кислота зв'язується з плазміногеном при перетворенні за участю плазміну. Дія комплексу транексамової кислоти і плазміну на активність фібрину нижча, ніж дія тільки одного плазміну. Дані досліджень *in vitro* показали, що високі дози транексамової кислоти зменшували показники активності вказаного комплексу.

Педіатрична популяція (діти віком від 1 року).

У науковій літературі описано 12 досліджень ефективності в дитячій кардіохірургії, із залученням 1073 дітей; з них 631 пацієнт отримував транексамову кислоту. Стан більшості з них оцінювали в порівнянні з контрольною групою плацебо. Досліджувана популяція була гетерогенна стосовно віку, типу хірургічного втручання, дозування. Результати дослідження застосування транексамової кислоти свідчать про зниження втрати крові і зниження потреби

застосування препаратів крові в педіатричній кардіохірургії при використанні штучного кровообігу /ШК/ (кардіопульмональний штучний кровообіг) під час операцій з високим ризиком кровотечі, особливо в «ціанотичних» (із суттєвим порушенням кровообігу) пацієнтів або пацієнтів, яким проводять повторну операцію. Як було встановлено, найбільш адаптований режим дозування може бути таким:

- перше введення (навантажувальна доза) – болюсна інфузія 10 мг/кг, вводиться в період після початкового наркозу і до розрізу шкіри;
- безперервне введення шляхом інфузії 10 мг/кг/год або ін'єкційне введення в адаптер насоса штучного кровообігу в дозі, яка скоригована для процедури вказаного хірургічного втручання або в дозі, розрахованій відповідно до маси тіла пацієнтів – 10 мг/кг, або введення в адаптер насоса штучного кровообіг та заключна ін'єкція у дозі 10 мг/кг наприкінці хірургічного втручання із застосуванням ШК.

Деякі дані дають змогу припустити, що безперервна інфузія є більш прийнятною, оскільки вона підтримуватиме терапевтичну концентрацію в плазмі протягом операції. Не було проведено ніяких специфічних досліджень співвідношення доза/ефект або фармакокінетичних досліджень за участю дітей.

#### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Пікова концентрація транексамової кислоти в плазмі швидко досягається після короткотермінової внутрішньовенної інфузії, після чого показники концентрації в плазмі починають знижуватися мультиекспоненційно.

*Розподіл.* За терапевтичних рівнів у плазмі показник зв'язування транексамової кислоти з білками плазми становить близько 3 %; як вважається, показники зв'язування повністю пояснюються зв'язуванням з плазміногеном. Транексамова кислота не зв'язується з сироватковим альбуміном. Початковий об'єм розподілу приблизно становить від 9 до 12 літрів.

Транексамова кислота проникає через плаценту. Після внутрішньовенної ін'єкції 10 мг/кг у вагітних жінок концентрація транексамової кислоти в сироватці знаходиться в діапазоні 10–53 мкг/мл, тоді як концентрація в пуповинній крові – в діапазоні 4–31 мкг/мл. Транексамова кислота швидко проникає в суглобову рідину і тканини синовіальної оболонки. Після внутрішньовенної ін'єкції 10 мг/кг у пацієнтів, які перенесли операції на коліні, показники концентрації в суглобовій рідині були подібні до таких в сироватці. Показники концентрації транексамової кислоти в ряді інших тканин та рідин співвідносні з показниками, що спостерігаються в крові (у грудному молоці – сота частка, у спинномозкової рідині – одна десята, у водянистій волозі ока – одна десята). Транексамова кислота була виявлена в спермі, де вона інгібує фібринолітичну активність, але практично не впливає на міграцію (рухливість) сперматозоїдів.

*Виведення.* Лікарський засіб виділяється в основному з сечею у вигляді незміненої сполуки. Уринарна екскреція через механізм клубочкової фільтрації є основним шляхом елімінації. Нирковий кліренс практично еквівалентний плазмому кліренсу (від 110 до 116 мл/хв). Близько 90 % транексамової кислоти виводиться протягом перших 24 годин після внутрішньовенного введення дози 10 мг/кг маси тіла. Період напіввиведення транексамової кислоти становить близько 3 годин.

*Особливі групи пацієнтів.* Плазмова концентрація збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю. За участю дітей не було проведено ніяких специфічних фармакокінетичних досліджень.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу, як генералізованого, так і місцевого, у дорослих і дітей віком від 1 року.

Специфічні показання включають:

- Кровотечі, обумовлені підвищеним загальним або місцевим фібринолізом, такі як:
- Менорагія і метрорагія;
- Шлунково-кишкові кровотечі;
- Геморагічні розлади сечовивідного тракту, що виникли у зв'язку з хірургічним втручанням на передміхуровій залозі або внаслідок оперативного втручання чи процедур на сечовивідних шляхах;
- Отоларингологічні (видалення аденоїдів, тонзилектомія) та стоматологічні (видалення зубів) оперативні втручання;
- Гінекологічні операції або ускладнення в акушерській практиці;
- Торакальні, абдомінальні та інші великі хірургічні оперативні втручання, наприклад серцево-судинна хірургія;
- Контроль крововиливів у зв'язку з введенням фібринолітичного лікарського засобу.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якого з компонентів препарату. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Фібринолітичні стани з гострою тяжкою кровотечею через введення коагулопатичних засобів (антикоагулянтів), за винятком тих препаратів, які переважно здійснюють активацію фібринолітичної системи. Тяжка ниркова недостатність (існує ризик накопичення лікарського засобу). Судоми в анамнезі. Інtrateкальне і внутрішньошлуночкове ін'єкційне введення, інтрацеребральне введення (ризик набряку мозку з подальшим розвитком судом).

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії лікарських засобів не проводили. Паралельний (одночасний) прийом антикоагулянтів повинен відбуватися під суворим наглядом лікаря, що має досвід у цьому напрямку терапії. Лікарські препарати, що діють на гемостаз, слід

застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримали лікування із застосуванням транексамової кислоти. В цих випадках існує ризик тромбоутворення, наприклад при застосуванні естрогенів. Крім того, антифібринолітична дія препарату може бути антагонізована при застосуванні тромболітиків. При внутрішньовенному краплинному введенні можна додавати гепарини.

### **Особливості застосування.**

Слід суворо дотримуватися зазначених показань та способу застосування:

- Внутрішньовенні ін'єкції слід робити дуже повільно.
- Транексамову кислоту не можна вводити внутрішньом'язово.

*Судоми:* у пацієнтів були зареєстровані випадки судом, пов'язані з лікуванням транексамовою кислотою. Під час операцій аортокоронарного шунтування (АКШ) більшість з вказаних випадків були зареєстровані після внутрішньовенного введення транексамової кислоти у високих дозах. У разі застосування рекомендованих низьких доз транексамової кислоти частота післяопераційних судом була такою ж, як у пацієнтів, яким не застосовували цей лікарський засіб.

*Порушення зору:* має бути приділена увага можливим офтальмологічним ускладненням, включаючи порушення зору, погіршення зору, порушення колірного зору. У вказаних випадках лікування слід припинити. При безперервному тривалому застосуванні транексамової кислоти (ін'єкції) мають бути призначені регулярні офтальмологічні обстеження (в тому числі перевірка гостроти зору, колірного зору, очного дна, поля зору і т. д.). За наявності та при виникненні патологічних офтальмологічних змін, пов'язаних зокрема із захворюваннями сітківки, після відповідної консультації фахівця лікар повинен вирішити питання про необхідність та можливість довгострокового застосування транексамової кислоти (ін'єкції) в кожному окремому випадку індивідуально.

*Гематурія:* у випадку гематурії із залученням верхніх сечових шляхів може виникнути небезпека обструкції уретри.

*Тромбоемболічні ускладнення:* перед призначенням транексамової кислоти слід розглянути фактори ризику тромбоемболічних ускладнень. Пацієнтам з наявністю в анамнезі тромбоемболічних захворювань та хворим, у яких за даними сімейного анамнезу є ризик тромбоемболічних ускладнень (пацієнти з високим ризиком тромбофілії), транексамову кислоту (розчин для ін'єкцій) слід вводити тільки у випадках, коли є прямі життєві показання, при цьому лікування слід починати після консультації фахівця, що має досвід у гемостазеології, і проводити під суворим наглядом лікаря.

Через наявність підвищеного ризику розвитку тромбозу транексамову кислоту слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують пероральні контрацептиви.

*Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВК):* пацієнти з синдромом ДВК зазвичай не повинні одержувати лікування із застосуванням транексамової кислоти. Якщо є необхідність у застосуванні транексамової кислоти, вона має бути призначена виключно за наявності переважної активації фібринолітичної системи з гострою тяжкою кровотечею. Встановлено, що характерний гематологічний профіль при цих

станах наближається до такого: зменшується час формування еуглобулінового згустку; спостерігається подовжений протромбіновий час; наявні зниження рівня в плазмі фібриногену, факторів V і VIII, плазміногену фібринолізину і альфа-2 макроглобуліну; нормальні плазмові рівні P і P - комплексу; тобто фактори II (протромбін), VIII і X; підвищені рівні в плазмі продуктів розпаду фібриногену; нормальний рівень тромбоцитів. Вищенаведене передбачає, що за наявності основного хворобливого стану не можуть самі по собі змінитися різні елементи в цьому профілі. У таких гострих випадках для зупинки кровотечі разова доза 1 г транексамової кислоти часто є достатньою. Можливість застосування транексамової кислоти при синдромі ДВК у пацієнта слід розглядати тільки тоді, коли наявні відповідна гематологічна лабораторна база та накопичений клінічний досвід.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки дітородного віку під час лікування повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Клінічних даних щодо застосування транексамової кислоти вагітним жінкам недостатньо. Протягом першого триместру вагітності в якості запобіжного заходу призначення транексамової кислоти не рекомендується.

Є тільки обмежені клінічні дані щодо застосування транексамової кислоти при різних клінічних геморагічних станах під час другого і третього триместру вагітності, за якими неможливо ідентифікувати шкідливий вплив на плід. Транексамову кислоту застосовувати під час вагітності можливо тільки у тому випадку, якщо очікувана терапевтична користь виправдовує потенційний ризик.

Транексамова кислота виділяється у материнське молоко. Таким чином, грудне годування не рекомендується.

Відсутні клінічні дані про вплив транексамової кислоти на фертильність.

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

Дослідження з оцінки впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами відсутні.

### **Спосіб застосування та дози.**

Гемоактив вводять внутрішньовенно (краплинно, струминно).

#### *Дорослі.*

При генералізованому фібринолізі транексамову кислоту вводять внутрішньовенно, повільно, у дозі 1 г (2 ампули по 5 мл) або 15 мг/кг маси тіла кожні 6–8 годин, швидкість введення –

1 мл/хв.

При місцевому фібринолізі рекомендується застосовувати препарат починаючи з дози 500 мг (1 ампула по 5 мл) до 1 г (2 ампули по 5 мл) внутрішньовенно, повільно (приблизно 1 мл/хв) 2-3 рази на добу.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок. У разі ниркової недостатності застосування транексамової кислоти протипоказане пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю. Для пацієнтів, які мають легку або помірну ниркову недостатність, дозування транексамової кислоти потрібно зменшити відповідно до показників рівня сироваткового креатиніну:

Таблиця 1

| Сироватковий креатинін |             | Доза (внутрішньовенно) Введення |                 |
|------------------------|-------------|---------------------------------|-----------------|
| мкмоль/л               | мг/10 мл    |                                 |                 |
| 120 - 249              | 1,35 - 2,82 | 10 мг/кг                        | Кожні 12 годин  |
| 250 - 500              | 2,82 - 5,65 | 10 мг/кг                        | Кожні 24 години |
| > 500                  | > 5,65      | 5 мг/кг                         | Кожні 24 години |

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки. Пацієнтам з порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

*Застосування дітям.*

Дітям віком від 1 року застосовують за показаннями (див. розділ «Показання»), дозування - близько 20 мг/кг/день. Однак дані з ефективності, безпеки, щодо особливостей дозування при застосуванні дітям за вказаними показаннями обмежені.

Аспекти ефективності, особливості дозування і безпеки застосування транексамової кислоти дітям, що перенесли операції на серці, не були досліджені в повному обсязі.

Застосування пацієнтам літнього віку. Зазвичай корекція дози не потрібна, якщо немає ознак ниркової недостатності.

#### Спосіб застосування

Введення має суворо обмежений режим - повільне внутрішньовенне введення (ін'єкція/інфузія).

Транексамову кислоту не слід вводити внутрішньом'язово.

Внутрішньовенна ін'єкція: транексамову кислоту потрібно вводити шляхом повільної болюсної ін'єкції протягом щонайменше 5 хвилин.

Внутрішньовенна інфузія: транексамову кислоту потрібно змішати безпосередньо з такими розчинами для ін'єкцій /інфузій:

натрію хлорид 0,9 %, розчин для ін'єкцій; розчин для ін'єкцій Рінгера; декстроза, розчин для ін'єкцій, 5 %; декстрин-40 в розчині декстроси для ін'єкцій (5 %) і декстрин-40 в розчині натрію хлориду 0,9 % для ін'єкцій; амінокислотний розчин.

*Діти.*

Максимальна разова доза для дітей віком від 1 року -10 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза становить 20 мг/кг маси тіла.

### **Передозування.**

Випадки передозування не спостерігалися.

Симптоми передозування можуть включати запаморочення, головний біль, гіпотензію і судоми (конвульсії). Також було показано, що судоми, як правило, мають місце при більш високій частоті введення та характерні при збільшенні дози.

Лікування передозування симптоматичне.

### **Побічні реакції.**

Нижче зазначено побічні реакції, систематизовані відповідно до класифікатора MedDRA (основні класи систем органів). У межах кожного класу систем органів побічні реакції упорядковані за частотою. У кожній групі за частотою побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності. Частоту було визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 2

| Клас MedDRA (системи та органи)             | Частота  | Небажані ефекти  |
|---|----------|--|
| Захворювання шкіри та підшкірної тканини    | Нечасто  | Алергічні дерматити  |
| З боку травної системи                      | Часто    | Діарея, блювання, нудота   |
| З боку нервової системи                     | Невідомо | Судоми, зокрема у разі неправильного застосування  |
| З боку органів зору                         | Невідомо | Порушення зору, включаючи порушення колірного зору   |
| З боку системи крові та лімфатичної системи | Невідомо | Нездужання, викликане гіпотонією, із втратою свідомості або без (як правило, після занадто швидкої внутрішньовенної ін'єкції, як виняток - після перорального прийому).<br>Артеріальна або венозна тромбоемболія на будь-яких ділянках |
| З боку імунної системи                      | Невідомо | Реакції гіперчутливості, включаючи реакції анафілактичного типу  |

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Транексамову кислота для ін'єкцій не можна додавати до крові для переливання або до ін'єкційних розчинів, що містять лікарські засоби групи пеніцилінів.

**Упаковка.**

По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПТ. НОВЕЛЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ

PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

ДжЛ. Ванахеранг № 35 Тладжунг Удік, Гунунг Путрі Богор 16962, Індонезія

Jl. Wanaherang No. 35 Tlajung Udik, Gunung Putri Bogor 16962, Indonesia

**Заявник.**

М.Біотек Лтд

M.Biotech Ltd

**Місцезнаходження заявника.**

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom



