

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СКАЙТРАН

(SKYTRAN)

Склад:

діюча речовина: транексамова кислота;

1 мл розчину містить 100 мг транексамової кислоти;

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібринолізу. Код АТХ В02А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Транексамова кислота чинить протигеморагічну дію, пригнічуючи фібринолітичні властивості плазміну.

Комплекс, що включає транексамову кислоту, складається з плазміногену; транексамова кислота пов'язана з плазміногеном при перетворенні у плазмін.

Активність комплексу транексамова кислота–плазмін щодо активності на фібрин нижча, ніж активність вільного плазміну.

Дослідження *in vitro* показали, що високі дози транексамової кислоти знижують активність комплексу.

Діти

Діти віком від 1 року

З літературних даних було виявлено 12 досліджень ефективності дитячої кардіохірургії, в яких

взяли участь 1073 дитини, з них 631 дитина отримувала транексамову кислоту. Більшість із них контролювалися порівняно з плацебо. Досліджувана популяція була неоднорідною за віком, різновидами операцій, режимом дозування. Результати дослідження з транексамовою кислотою свідчать про зниження крововтрати і зниження потреби в продуктах крові при дитячій кардіохірургії зі штучним кровообігом, де існує високий ризик крововиливу, особливо у пацієнтів з ціанозом або у пацієнтів, які перенесли повторну операцію.

Найбільш адаптований режим дозування:

- перший раз – болюсно у дозі 10 мг/кг маси тіла після введення анестезії до моменту розрізу шкіри;
- безперервна інфузія 10 мг/кг маси тіла/годину або введення в систему штучного кровообігу у дозі, адаптованій до процедури штучного кровообігу, або відповідно до маси тіла пацієнта у дозі 10 мг/кг маси тіла, або відповідно до обсягу заправки системи штучного кровообігу, останнє введення – у дозі 10 мг/кг маси тіла наприкінці використання системи штучного кровообігу.

Незважаючи на те, що дослідження проводилися у небагатьох пацієнтів, обмежені дані свідчать про те, що безперервна інфузія краще, оскільки вона підтримує терапевтичну концентрацію в плазмі крові протягом всієї операції.

У дітей специфічного дослідження доза-ефект або фармакокінетики проведено не було.

Фармакокінетика.

Поглинання

Пікові плазмові концентрації транексамової кислоти отримують швидко після короткої внутрішньовенної інфузії, після якої плазмові концентрації мультиекспоненційно знижуються.

Розподіл

Зв'язування транексамової кислоти з білками плазми крові становить приблизно 3 % на терапевтичному рівні у плазмі крові та, імовірно, повністю пояснюється його зв'язуванням із плазміногеном. Транексамова кислота не зв'язується з альбуміном у сироватці крові. Початковий об'єм розподілу становить приблизно від 9 до 12 літрів.

Транексамова кислота проходить через плаценту. Після введення внутрішньовенної ін'єкції у дозі 10 мг/кг маси тіла 12 вагітним жінкам концентрація транексамової кислоти в сироватці крові становила 10–53 мкг/мл, тоді як у пуповинній крові становила 4–31 мкг/мл. Транексамова кислота швидко проникає в суглобову рідину та синовіальну мембрану. Після введення внутрішньовенної ін'єкції у дозі 10 мг/кг маси тіла 17 пацієнтам, які перенесли операцію на коліні, концентрація в суглобних рідинах була аналогічною концентрації у відповідних пробах сироватки. Концентрація транексамової кислоти в деяких інших тканинах є часткою тієї, що спостерігається у крові (грудне молоко – 0,01; спинномозкова рідина – 0,1; внутрішньоочна рідина – 0,1). Транексамова кислота виявлена у спермі, де вона пригнічує фібринолітичну активність, але не впливає на міграцію сперми.

Виведення

Транексамова кислота виводиться головним чином із сечею як незмінний препарат. Виділення сечі клубочковою фільтрацією є основним шляхом елімінації. Нирковий кліренс дорівнює

плазмовому кліренсу (від 110 до 116 мл/хв). Екскреція транексамової кислоти становить приблизно 90 % протягом перших 24 годин після внутрішньовенного введення дози 10 мг/кг маси тіла. Період напіввиведення транексамової кислоти становить приблизно 3 години.

Інші спеціальні групи населення

Плазмові концентрації збільшуються у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Спеціального фармакокінетичного дослідження у дітей не проводилось.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень фармакології безпеки, токсичності при повторній дозі, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, токсичності для розмноження та розвитку. Епілептогенну активність спостерігали у тварин із внутрішньочеревним застосуванням транексамової кислоти.

Клінічні характеристики.

Показання.

Транексамова кислота показана дорослим та дітям віком від 1 року для профілактики та лікування крововиливів внаслідок загального або місцевого фібринолізу.

Специфічні показання включають:

- крововиливи, спричинені загальним або місцевим фібринолізом, такі як:
- менорагія та метрорагія;
- шлунково-кишкові кровотечі;
- геморагічні розлади сечовипускання, додатково до операцій на простаті або хірургічних процедур, що впливають на сечовивідні шляхи;
- хірургія вуха, носа й горла (аденоїдектомія, тонзилектомія, стоматологічні втручання);
- гінекологічна хірургія або порушення акушерського походження;
- торакальна та черевна хірургія та інші основні хірургічні втручання, такі як серцево-судинна хірургія;
- контроль крововиливів за рахунок введення фібринолітичного засобу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини препарату.

Гострий венозний або артеріальний тромбоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Фібринолітичні стани після коагулопатії споживання, за винятком тих, де переважна активація

фібринолітичної системи із гострою сильною кровотечею (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжке порушення функції нирок (ризик накопичення).

Розлади судом в анамнезі.

Внутрішньоклітинне та внутрішньошлуночкове застосування, внутрішньомозкове застосування (ризик виникнення набряку мозку та судом).

-

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Жодних досліджень взаємодії не проводилось. Одночасне лікування антикоагулянтами повинно проходити під суворим наглядом лікаря, який має досвід у цій галузі. Лікарські засоби, які діють на гемостаз, слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримували транексамову кислоту. Існує ризик збільшення можливості тромбоутворення, наприклад із естрогенами. Альтернативно, протифібринолітичну дію препарату може бути антагонізовано тромболітичними препаратами.

Особливості застосування.

Під час застосування лікарського засобу показання та спосіб застосування повинні бути суворо дотримані:

- внутрішньовенні ін'єкції або інфузії слід робити дуже повільно (максимум 1 мл/хв);
- транексамову кислоту не можна вводити внутрішньом'язово.

Судоми

Зафіксовано випадки виникнення судом під час застосування транексамової кислоти. У хірургічному обході коронарних артерій про більшість випадків судом повідомлялося після внутрішньовенного введення транексамової кислоти у високих дозах. При застосуванні менших рекомендованих доз транексамової кислоти частота післяопераційних судом була такою ж, як у нелікованих пацієнтів.

Порушення зору

Слід звернути увагу на можливі порушення зору, включаючи погіршення зору, помутніння зору, погіршення кольорового зору, за необхідності лікування слід припинити. При постійному тривалому застосуванні транексамової кислоти необхідно призначити регулярні офтальмологічні обстеження (огляд очей, включаючи гостроту зору, кольоровість зору, діагностику очного дна, зорове поле). При застосуванні препарату пацієнтам із патологічними офтальмологічними змінами, особливо із захворюваннями сітківки, лікар повинен вирішити питання, порадившись із фахівцем, щодо тривалості застосування транексамової кислоти в кожному окремому випадку.

Гематурія

При гематурії з верхніх сечових шляхів є ризик непрохідності уретри.

Тромбоемболічні розлади

Перед застосуванням транексамової кислоти слід враховувати фактори ризику тромбоемболічної хвороби. Пацієнтам із тромбоемболічними захворюваннями в анамнезі або тим, у кого в сімейному анамнезі підвищена частота тромбоемболічних розладів (пацієнти з високим ризиком тромбофілії), транексамову кислоту слід вводити лише за наявності суворих медичних показань після консультації з лікарем, досвідченим у гемостазеології, та під суворим медичним наглядом (див. розділ «Протипоказання»).

Транексамову кислоту слід призначати обережно пацієнтам, які отримують оральні контрацептиви, через підвищений ризик тромбозу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВК)

Пацієнтів із ДВК у більшості випадків не слід лікувати транексамовою кислотою (див. розділ «Протипоказання»). Якщо транексамову кислоту застосовують, її слід обмежувати лише тим пацієнтам, у кого переважає активація фібринолітичної системи при гострій сильній кровотечі. Характерно, що гематологічний профіль наближається до наступного: скорочення часу лізису еуглобулінового згустка; тривалий протромбіновий час; знижений рівень фібриногену в плазмі крові, факторів V та VIII, фібринолізину плазміногену та макроглобуліну альфа-2; нормальні рівні плазми крові Р і Р-комплексу, тобто фактори II (протромбін), VIII і X; підвищення рівня плазмових продуктів розпаду фібриногену; нормальна кількість тромбоцитів. Вищевикладене передбачає, що основний стан хвороби сам по собі не модифікує різні елементи цього профілю. У таких гострих випадках застосування одноразової дози 1 г транексамової кислоти часто є достатнім для контролю кровотечі. Введення транексамової кислоти при ДВК-синдромі слід розглядати лише за наявності відповідних гематологічних лабораторних засобів та при проведенні експертизи.

Лікарський засіб призначений для одноразового використання. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування.

Вагітність

Існує обмежена кількість даних щодо застосування транексамової кислоти вагітним. Хоча дослідження на тваринах не вказують на тератогенні ефекти, як запобіжний захід транексамову кислоту не рекомендується застосовувати протягом I триместру вагітності.

Обмежені клінічні дані щодо застосування транексамової кислоти в різних клінічних геморагічних умовах протягом II та III триместру вагітності не виявили шкідливого впливу на плід. Транексамову кислоту слід застосовувати у період вагітності, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик.

Період годування груддю

Транексамова кислота виводиться у грудне молоко, тому під час застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

Фертильність

Немає клінічних даних про вплив транексамової кислоти на фертильність.

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

Дослідження щодо здатності керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі

Якщо інше не встановлено, рекомендуються такі дози:

1. Стандартне лікування місцевого фібринолізу:

від 0,5 г (1 ампула 5 мл) до 1 г (2 ампули по 5 мл) транексамової кислоти вводять повільно внутрішньовенно у вигляді ін'єкції або інфузії (приблизно 1 мл/хв) 2–3 рази на день.

2. Стандартне лікування загального фібринолізу:

1 г (2 ампули по 5 мл) транексамової кислоти вводять повільно внутрішньовенно у вигляді ін'єкції або інфузії (приблизно 1 мл/хв) кожні 6–8 годин, що еквівалентно 15 мг/кг маси тіла.

Порушення функції нирок

При нирковій недостатності, що призводить до ризику накопичення, застосування транексамової кислоти протипоказано пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Протипоказання»). Для пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок дозування транексамової кислоти слід зменшити відповідно до рівня креатиніну в сироватці крові:

Креатинін у сироватці крові, мкмоль/л	мг/10 мл	Внутрішньовенна доза	Застосування
120–249	1,35–2,82	10 мг/кг маси тіла	Кожні 12 годин
250–500	2,82–5,65	10 мг/кг маси тіла	Кожні 24 години
> 500	> 5,65	5 мг/кг маси тіла	Кожні 24 години

Порушення функції печінки

Не потрібно коригувати дозу пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Діти

Дітям віком від 1 року застосовувати за показаннями (див. розділ «Показання»), дозування – приблизно 20 мг/кг/добу. Однак дані з ефективності, безпеки, особливостей дозування при застосуванні дітям за вказаними показаннями обмежені.

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

Пацієнти літнього віку

Не потрібно знижувати дозування, якщо немає доказів ниркової недостатності.

Спосіб застосування

Введення суворо обмежено повільною внутрішньовенною ін'єкцією або інфузією не більше 1 мл/хв.

Лікарський засіб можна змішувати з більшістю розчинів для інфузії, такими як електролітні розчини, розчини вуглеводів, розчини амінокислот та розчини декстрану. Гепарин може бути доданий до препарату.

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 змішувати 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 у розчині декстрози для ін'єкцій (5 %) і декстрин-40 у 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.

Не було зафіксовано жодного випадку передозування.

Ознаками та симптомами можуть бути запаморочення, головний біль, гіпотонія та судоми. Показано, що судоми зазвичай виникають із більшою частотою зі збільшенням дози.

Лікування передозування повинно бути підтримуючим.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях та післямаркетинговому досвіді застосування, наведені нижче відповідно до класів систем органів. У межах кожного

системного органу побічні реакції класифікуються за частотою. У межах кожної групи частот побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності. Побічні реакції за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частота не визначена за наявними даними).

З боку імунної системи

Частота невідома: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію.

З боку нервової системи

Частота невідома: конвульсії, особливо при неправильному застосуванні (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

З боку органів зору

Частота невідома: порушення зору, включаючи порушення кольорового зору.

З боку серцево-судинної системи

Частота невідома: почуття загального нездужання з гіпотонією, із втратою свідомості або без неї (зазвичай після занадто швидкої внутрішньовенної ін'єкції, виняток – після перорального прийому). Артеріальний або венозний тромбоз на будь-яких ділянках.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: діарея, блювання, нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: алергічний дерматит.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб не слід змішувати з кров'ю для переливання або з розчинами, що містять пеніцилін.

Упаковка. По 5 мл в ампулах, по 4 ампули у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Манкайнд Фарма Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віледж Кішанпура, П.О. Джамнівала, Техсіл, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур 173025, Хімачал Прадеш, Індія.