

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТРЕНАКСА**

**(TRENAXA)**

### **Склад:**

діюча речовина: tranexamic acid;

1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг;

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій, кислота хлористоводнева або натрію гідроксид (для корекції pH).

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин, вільний від видимих часток.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Транексамова кислота чинить антигеморагічну дію шляхом інгібування фібринолітичних властивостей плазміну. Відбувається формування комплексу з участю транексамової кислоти та плазміногену; транексамова кислота зв'язується з плазміногеном при перетворенні з 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 порівняно з контрольною групою плацебо. Досліджувана популяція була гетерогенна щодо віку, типу хірургічного втручання, дозування. Результати досліджень застосування транексамової кислоти свідчать про зниження втрати крові і зниження потреби

застосування препаратів крові у 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 у 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 кровообігу 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 у плазмі крові протягом операції. Не було проведено ніяких специфічних досліджень співвідношення доза/ефект або фармакокінетичних досліджень з участю дітей.

#### *Фармакокінетика.*

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

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

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

*Виведення.* Лікарський засіб виділяється в основному зі 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). Приблизно 90 % транексамової кислоти виводиться протягом перших 24 годин після внутрішньовенного введення дози 10 мг/кг маси тіла. Період напіввиведення транексамової кислоти становить приблизно 3 години.

*Особливі групи пацієнтів.* Плазмове концентрація збільшується у пацієнтів з нирковою

недостатністю. З 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, зумовлені 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 до 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 засоби, що діють на гемостаз, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримали лікування із застосуванням транексамової кислоти. У 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.

Сумісна терапія хлорпромазином і транексамовою кислотою у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом може призводити до спазму мозкових судин і церебральної ішемії, також можливе зниження церебрального кровообігу.

Препарат не сумісний з урокіназою, норадреналіну бітартратам, дезоксіепінефрину гідрохлоридом, дипіридамом, діазепамом.

З обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують антифібринолітичну терапію.

При одночасному застосуванні з естрогенами підвищується ризик утворення тромбів.

### ***Особливості застосування.***

Слід суворо дотримуватися зазначених показань та способу застосування:

- внутрішньовенні ін'єкції потрібно 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 із 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.** Необхідно враховувати можливість виникнення офтальмологічних ускладнень, включаючи порушення зору, порушення колірного зору. У вказаних випадках лікування слід припинити. При безперервному тривалому застосуванні транексамової кислоти (ін'єкції) мають бути призначені регулярні офтальмологічні обстеження (у тому числі перевірка гостроти зору, колірного зору, очного дна, поля зору). У разі 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) у 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 потрібно починати після консультації фахівця, який 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).* Пацієнтам зі синдромом ДВК зазвичай не застосовують транексамову кислоту. Якщо є необхідність у застосуванні транексамової кислоти, вона має бути призначена винятково при наявності переважної активації фібринолітичної системи з гострою тяжкою кровотечею. Встановлено, що характерний гематологічний профіль при цих станах наближається до такого: зменшується час формування еуглобулінового згустка; спостерігається подовжений протромбіновий час; наявні зниження рівня у плазмі крові фібриногену, факторів V і VIII, плазміногену фібринолізину і альфа-2 макроглобуліну; нормальні плазмові рівні Р і Р-комплексу; тобто фактори II (протромбін), VIII і X; підвищений рівень у плазмі крові продуктів розпаду фібриногену; нормальний рівень тромбоцитів. Вищенаведене передбачає, що при наявності основного хворобливого стану не можуть самі по собі змінитися різні елементи в цьому профілі. У таких гострих випадках для зупинки кровотечі одноразова доза 1 г транексамової кислоти часто є достатньою. Можливість застосування транексамової кислоти при синдромі ДВК у пацієнта слід розглядати тільки тоді, коли наявна відповідна гематологічна лабораторна база та накопичений клінічний досвід.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Немає даних про адекватні і суворо контрольовані клінічні дослідження безпеки застосування транексамової кислоти у період вагітності. Проте відомо про відсутність тератогенного та ембріотоксичного ефектів. Описано застосування транексамової кислоти для гемостатичної терапії у I-II триместрі вагітності при загрозі викидня, що дає змогу швидко запобігти загрозі переривання вагітності і сприяє успішному протіканню вагітності. Однак транексамову кислоту слід призначати вагітним тільки у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Препарат застосовують при веденні пологів та кесаревому розтині у звичайних дозах.

У незначній кількості транексамова кислота проникає у грудне молоко. Якщо є необхідність застосування транексамової кислоти, слід вирішити питання про припинення годування груддю.

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

При застосуванні лікарського засобу Тренакса у звичайних дозах можливе виникнення

запаморочення та артеріальної гіпотензії, погіршення якості кольорового сприйняття і чіткості зору, тому в період лікування слід уникати керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами, яка передбачає необхідність концентрації уваги та швидкості реакції.

### **Спосіб застосування та дози.**

Вводять внутрішньовенно (краплинно, струминно).

#### *Дорослі*

При генералізованому фібринолізі транексамову кислоту вводити 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 із порушеннями 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 із порушеннями функції печінки.* Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

#### *Діти*

Дітям віком від 1 року застосовують за показаннями (див. розділ «Показання»), дозування – приблизно 20 мг/кг/добу. 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, які перенесли операції на серці, не були досліджені у повному обсязі.

#### *Пацієнти 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 у розчині декстрази для ін'єкцій (5 %) і декстрин-40 у розчині натрію хлориду 0,9 % для ін'єкцій; амінокислотний розчин.

### *Діти.*

Максимальна одноразова доза для дітей віком від 1 року становить 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). Доведено, що судоми зазвичай 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 у порядку зменшення серйозності. Частоту було визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

| Клас MedDRA<br>(системи та органи)          | Частота             | Побічні реакції                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку імунної системи                      | частота<br>невідома | Реакції гіперчутливості, включаючи реакції анафілактичного типу                                                                                                                                                                      |
| З боку нервової системи                     | частота<br>невідома | Судоми, зокрема у разі неправильного застосування                                                                                                                                                                                    |
| З боку органів зору                         | частота<br>невідома | Порушення зору, включаючи порушення колірного зору                                                                                                                                                                                   |
| З боку системи крові та лімфатичної системи | частота<br>невідома | Нездужання, спричинене гіпотонією, із втратою свідомості або без (зазвичай після занадто швидкої внутрішньовенної ін'єкції, як виняток – після перорального прийому).<br>Артеріальна або венозна тромбоемболія на будь-яких ділянках |
| З боку травної системи                      | часто               | Діарея, блювання, нудота                                                                                                                                                                                                             |
| З боку шкіри та підшкірної тканини          | нечасто             | Алергічний дерматит                                                                                                                                                                                                                  |

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 5 мл або по 10 мл в ампулах, по 1 або по 5, або по 10 ампул у чарунковій упаковці; по 1 чарунковій упаковці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Лабіана Фармацевтікалс, С.Л.У.

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

Касанова, 27-31 Корбера-де-Льобрегат, 08757 (Барселона), Іспанія.