

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕОТРАНЕКС

Склад:

діюча речовина: 5 мл розчину містить транексамової кислоти 500 мг;

допоміжна речовина: хлористоводнева кислота концентрована (для корекції рН до 6,5-7,5), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу. Амінокислоти. Транексамова кислота.

Код АТХ В02А А02.

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 у 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 дослідження 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/годину або ін'єкційне введення в адаптер насоса штучного кровообігу у дозі, яка скоригована для процедури вказаного хірургічного втручання або у 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.

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

Розподіл.

За терапевтичних рівнів у плазмі крові показник зв'язування транексамової кислоти з білками плазми крові становить приблизно 3 %; вважають що, показники зв'язування повністю пояснюються зв'язуванням з плазміногеном. Транексамова кислота не зв'язується із сироватковим альбуміном. Початковий об'єм розподілу становить приблизно від 9 до 12 л. 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 в ряді інших тканин та рідин співвідносні з показниками, що спостерігаються в крові (у грудному молоці – 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 майже не впливає на міграцію (рухливість) сперматозоїдів.

Виведення.

Лікарський засіб виділяється в основному із сечею у вигляді незміненої сполуки. Уринарна екскреція через механізм клубочкової фільтрації є основним шляхом елімінації. Нирковий кліренс майже еквівалентний плазмовому 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.

Плазмозна 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 із введенням фібринолітичного лікарського засобу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кислоти транексамової та компонентів, які входять до складу препарату. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Фібринолітичні стани із гострою тяжкою кровотечею через введення коагулопатичних засобів (антикоагулянтів), за винятком 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, який має досвід у цьому напрямку терапії. Лікарські засоби, що діють на гемостаз, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримали лікування із застосуванням транексамової кислоти. У таких 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 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, які не застосовували цей лікарський засіб.

Порушення зору. Необхідно враховувати можливість виникнення офтальмологічних ускладнень, 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 (у тому числі перевірка гостроти зору, колірного зору, очного дна, поля зору і т. д.). 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) 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 прями життєві показання, при цьому лікування слід розпочинати після консультації фахівця, який має досвід у гемостазіології, 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 із синдромом ДВК зазвичай

не повинні одержувати лікування із застосуванням транексамової кислоти. Якщо є необхідність у застосуванні транексамової кислоти, вона має бути призначена винятково у разі 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 фібриногену, факторів V і VIII, плазміногену фібринолізину і α -2 макроглобуліну; нормальні плазмові рівні P і P-комплексу; тобто фактори II (протромбін), VIII і X; підвищені рівні у плазмі крові продуктів розпаду фібриногену; нормальний рівень тромбоцитів. Вищенаведене передбачає, що у разі 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.

Жінкам репродуктивного віку під час лікування слід застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Клінічних даних щодо застосування транексамової кислоти вагітним жінкам недостатньо.

Протягом I 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 II і III триместру вагітності, за якими неможливо ідентифікувати шкідливий вплив на плід. Транексамову кислоту застосовувати у період вагітності можливо тільки у тому випадку, якщо очікувана терапевтична користь виправдовує потенційний ризик.

Транексамова кислота проникає 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.

Неотранекс слід вводити 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:

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Пацієнтам з порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

Застосування дітям.

Дітям віком від 1 року застосовувати за показаннями (див. розділ «Показання»), дозування – близько 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 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 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.

Випадки передозування не спостерігалися.

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

Лікування передозування симптоматичне.

Побічні реакції.

Нижче зазначені 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 проявів. 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 (системи та органи)	Частота	Небажані ефекти
З боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасто	Алергічний дерматит.
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, блювання, нудота.
З боку нервової системи	Частота невідома	Судоми, зокрема у разі неправильного застосування.
З боку органів зору	Частота невідома	Порушення зору, включаючи порушення колірного зору.
З боку системи крові та лімфатичної системи	Частота невідома	Нездужання, спричинене гіпотонією, із втратою свідомості або без (зазвичай після занадто швидкої внутрішньовенної ін'єкції, як виняток – після перорального прийому). Артеріальна або венозна тромбоемболія на будь-яких ділянках.
З боку імунної системи	Частота невідома	Реакції гіперчутливості, включаючи реакції анафілактичного типу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

По 5 ампул у контурній упаковці, по 1 упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БІОІНДАСТРІА ЛАБОРАТОРІО ІТАЛІАНО МЕДІЦІНАЛІ С.П.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Де Амбросііс 2/6 - 15067 м. Нові-Лігуре (АЛ), Італія.