# Утверждено

Приказ Министерства

здравоохранения Украины

24.06.2019 № 1438

**Регистрационное удостоверение**

**№ UA/13975/01/01**

**UA/13975/01/02**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**

**Приказ Министерства**

**здравоохранения Украины**

**20.07.2020 № 1637**

## ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ГЕМОТРАН®**

**(GEMOTRAN)**

***Состав***

*действующее вещество:* транексамовая кислота

1 мл раствора содержит транексамовой кислоты в пересчете на 100% сухое вещество 50 мг или 100 мг

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный бесцветный или светло-коричневый раствор.

**Фармакологическая группа.**

Антигеморрагические средства. Ингибиторы фибринолиза. Код АТХ B02A A02.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакологические.*

Транексамовая кислота оказывает антигеморрагическое действие путем ингибирования фибринолитических свойств плазмина. Происходит формирование комплекса с участием транексамовой кислоты и плазминогена; транексамовая кислота связывается с плазминогеном при преобразовании с участием плазмина. Действие комплекса транексамовой кислоты и плазмина на активность фибрина ниже, чем действие только одного плазмина. Данные исследований *in vitro* показали, что высокие дозы транексамовой кислоты уменьшали показатели активности указанного комплекса.

Педиатрическая популяция (дети от 1 года).
В научной литературе описано 12 исследований эффективности в детской кардиохирургии, с привлечением 1073 детей; из них 631 пациент получали транексамовую кислоту. Состояние большинства из них оценивали по сравнению с контрольной группой плацебо. Исследуемая популяция была гетерогенная относительно возраста, типа хирургического вмешательства, дозирования. Результаты исследования применения транексамовой кислоты свидетельствуют о снижении потери крови и снижении необходимости применения препаратов крови в педиатрической кардиохирургии при использовании искусственного кровообращения (ИК) (кардиопульмональное искусственное кровообращение) во время операций с высоким риском кровотечения, особенно у «цианотичных» (с существенным нарушением кровообращения) пациентов или пациентов, которым проводят повторную операцию. Как было установлено, наиболее адаптированный режим дозирования может быть таким:

* первое введение (нагрузочная доза) – болюсная инфузия 10 мг/кг, вводится в период после первоначального наркоза и до разреза кожи;
* непрерывное введение путем инфузии 10 мг/кг/ч или инъекционное введение в адаптер насоса искусственного кровообращения в дозе, которая скорректированная для процедуры указанного хирургического вмешательства или в дозе, рассчитанной в соответствии с массой тела пациентов – 10 мг/кг, или введение в адаптер насоса искусственного кровообращения и заключительная инъекция в дозе 10 мг/кг в конце хирургического вмешательства с применением ИК.

Некоторые данные позволяют предположить, что непрерывная инфузия является более приемлемой, поскольку она будет поддерживать терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение операции. Не было проведено никаких специфических исследований соотношения доза/эффект или фармакокинетических исследований с участием детей.

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция*. Пиковая концентрация транексамовой кислоты в плазме крови быстро достигается после краткосрочной внутривенной инфузии, после чего показатели концентрации в плазме крови начинают снижаться мультиэкспоненциально.

*Распределение.* По терапевтическим уровням в плазме показатель связывания транексамовой кислоты с белками плазмы составляет около 3 %; как считается, показатели связывания полностью объясняются связыванием с плазминогеном. Транексамовая кислота не связывается с сывороточным альбумином. Начальный объем распределения составляет приблизительно от 9 до 12 литров.

Транексамовая кислота проникает через плаценту. После внутривенной инъекции 10 мг/кг у беременных женщин концентрация транексамовой кислоты в сыворотке находится в диапазоне 10-53 мкг/мл, тогда как концентрация в пуповинной крови — в диапазоне 4-31 мкг/мл. Транексамовая кислота быстро проникает в суставную жидкость и ткани синовиальной оболочки. После внутривенной инъекции 10 мг/кг у пациентов, перенесших операции на колене, показатели концентрации в суставной жидкости были подобны таковых в сыворотке. Показатели концентрации транексамовой кислоты в ряде других тканей и жидкостей соотносятся с показателями, которые наблюдаются в крови (в грудном молоке — сотая доля, в спинномозговой жидкости — одна десятая, в водянистой влаге глаза — одна десятая). Транексамовая кислота была обнаружена в сперме, где она ингибирует фибринолитическую активность, но практически не влияет на миграцию (подвижность) сперматозоидов.

*Выведение.* Лекарственное средство выделяется в основном с мочой в виде неизмененного соединения. Уринарная экскреция через механизм клубочковой фильтрации является основным путем элиминации. Почечный клиренс практически эквивалентен плазменному клиренсу (от 110 до 116 мл/мин). Около 90 % транексамовой кислоты выводится в течение первых 24 часов после внутривенного введения дозы 10 мг/кг массы тела. Период полувыведения транексамовой кислоты составляет около 3 часов.

*Особые группы пациентов.* Плазменная концентрация увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. С участием детей не было проведено никаких специфических фармакокинетических исследований.

**Клинические характеристики.**

***Показания.***

Кровотечение или риск кровотечения при усилении фибринолиза, как генерализованного, так и местного, у взрослых и детей старше 1 года.

Специфические показания включают кровотечения, обусловленные повышенным общим или местным фибринолизом, такие как:

- меноррагия и метроррагия;

- желудочно-кишечные кровотечения

- геморрагические расстройства мочевых путей, возникших в связи с хирургическим вмешательством на предстательной железе или в результате оперативного вмешательства или процедур на мочевыводящих путях

- отоларингологические (удаление аденоидов, тонзилэктомия) и стоматологические (удаление зубов) оперативные вмешательства

- гинекологические операции или осложнения в акушерской практике;

- торакальные, абдоминальные и другие крупные хирургические оперативные вмешательства, например сердечно-сосудистая хирургия;

- контроль кровоизлияний в связи с введением фибринолитического лекарственного средства.

***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата. Острый венозный или артериальный тромбоз. Фибринолитические состояния вследствие коагулопатии потребления, за исключением состояний с чрезмерной активацией фибринолитической системы при остром тяжелом кровотечении. Тяжелая почечная недостаточность (существует риск накопления лекарственного средства). Судороги в анамнезе. Интратекальное и внутрижелудочковое инъекционное введение, интрацеребральное введение (риск отека мозга с последующим развитием судорог).

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Исследование взаимодействия лекарственных средств не проводили. Параллельный (одновременный) прием антикоагулянтов должен происходить под строгим наблюдением врача, имеющего опыт в этом направлении терапии. Лекарственные препараты, действующие на гемостаз, следует применять с осторожностью пациентам, которые получили лечение с применением транексамовой кислоты. В таких случаях существует риск тромбообразования, например при применении эстрогенов. Кроме того, антифибринолитическое действие препарата может быть антагонизовано при применении тромболитиков. При внутривенном капельном введении можно добавлять гепарины.

***Особенности применения.***

Следует строго соблюдать указанные показания и способ применения:

— внутривенные инъекции следует делать очень медленно.

— транексамовую кислоту нельзя вводить внутримышечно.

*Судороги:* у пациентов были зарегистрированы случаи судорог, связанные с лечением транексамовой кислотой. Во время операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) большинство из указанных случаев были зарегистрированы после внутривенного введения транексамовой кислоты в высоких дозах. При использовании рекомендованных низких доз транексамовой кислоты частота послеоперационных судорог была такой же, как у пациентов, которым не применяли это лекарственное средство.

Нарушение зрения: должно быть уделено внимание возможным офтальмологическим осложнения, включая нарушения зрения, ухудшение зрения, нарушение цветового зрения. В указанных случаях лечение следует прекратить. При непрерывном длительном применении транексамовой кислоты (инъекции) должны быть назначены регулярные офтальмологические обследования (в том числе проверка остроты зрения, цветового зрения, глазного дна, поля зрения и т. д.). При наличии и при возникновении патологических офтальмологических изменений, связанных в том числе с заболеваниями сетчатки, после соответствующей консультации специалиста врач должен решить вопрос об необходимости и возможности долгосрочного применения транексамовой кислоты (инъекции) в каждом отдельном случае индивидуально.

*Гематурия:* в случае гематурии с привлечением верхних мочевых путей может возникнуть опасность обструкции уретры.

*Тромбоэмболические осложнения:* перед назначением транексамовой кислоты следует рассмотреть факторы риска тромбоэмболических осложнений. Пациентам с наличием в анамнезе тромбоэмболических заболеваний и больным, у которых по данным семейного анамнеза существует риск тромбоэмболических осложнений (пациенты с высоким риском тромбофилии), транексамовую кислоту (раствор для инъекций) следует вводить только в случаях, когда есть прямые жизненные показания, при этом лечение следует начинать после консультации специалиста, имеющего опыт в гемостазиологии, и проводить под строгим наблюдением врача.

Из-за наличия повышенного риска развития тромбоза транексамовую кислоту следует назначать с осторожностью пациентам, получающим пероральные контрацептивы.

*Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром):* пациенты с ДВС-синдромом обычно не должны получать лечение с применением транексамовой кислоты. Если есть необходимость в применении транексамовой кислоты, она должна быть предназначена исключительно при наличии преимущественной активации фибринолитической системы с острым тяжелым кровотечением. Установлено, что характерный гематологический профиль при этих состояниях приближается к следующему: уменьшается время лизиса эуглобулинового сгустка; наблюдается удлинение протромбинового времени; имеется снижение уровня в плазме фибриногена, факторов V и VIII, плазминогена, фибринолизина и альфа-2 макроглобулина; нормальные плазменные уровни Р и Р — комплекса; то есть факторы II (протромбин), VIII и X; повышенные уровни в плазме крови продуктов распада фибриногена; нормальный уровень тромбоцитов. Вышесказанное предполагает, что при наличии основного болезненного состояния не могут сами по себе измениться различные элементы в этом профиле. В таких острых случаях для остановки кровотечения разовая доза 1 г транексамовой кислоты часто является достаточной. Возможность применения транексамовой кислоты при ДВС-синдроме у пациента следует рассматривать только тогда, когда имеется соответствующая гематологическая лабораторная база и накоплен клинический опыт.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать эффективные средства контрацепции.

Клинических данных по применению транексамовой кислоты беременным женщинам недостаточно.

В течение первого триместра беременности в качестве предупредительной меры назначения транексамовой кислоты не рекомендуется.

Есть только ограниченные клинические данные по применению транексамовая кислоты при различных клинических геморрагических состояниях во время второго и третьего триместра беременности, по которым невозможно идентифицировать вредное воздействие на плод. Транексамовую кислоту применять в период беременности возможно только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза оправдывает потенциальный риск.

Транексамовая кислота выделяется в грудное молоко. Таким образом, грудное вскармливание не рекомендуется.

Отсутствуют клинические данные о влиянии транексамовой кислоты на фертильность.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследования по оценке влияния на способность управлять автотранспортом или другими механизмами отсутствуют.

***Способ применения и дозы.***

Гемотран® вводить (капельно, струйно).

*Взрослые.*

При местном фибринолизе рекомендуется применять препарат, начиная с дозы 500 мг до 1 г, внутривенно медленно (примерно 1 мл/мин) 2-3 раза в сутки.

При генерализованном фибринолизе транексамовую кислоту вводить внутривенно медленно в дозе 1 г или 15 мг/кг массы тела каждые 6-8 часов, скорость введения — 1 мл/мин.

*Дозирование для пациентов с нарушением функции почек.* В случае почечной недостаточности применение транексамовой кислоты противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Для пациентов, которые имеют легкую или умеренную почечную недостаточность, дозировку транексамовой кислоты нужно уменьшить в соответствии с показателями уровня сывороточного креатинина:

 Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сывороточный креатинин | Доза (внутривенно) | Введение |
| мкмоль/л | мг/10 мл |
| 120 - 249 | 1,35 - 2,82 | 10 мг/кг | Каждые 12 часов |
| 250 - 500 | 2,82 - 5,65 | 10 мг/кг | Каждые 24 часа |
| > 500 | > 5,65 | 5 мг/кг | Каждые 24 часа |

*Дозирование для пациентов с нарушением функции печени*. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

*Применение детям.*

Детям от 1 года применять по показаниям (см. раздел «Показания»), дозировка — около 20 мг/кг/сутки. Однако данные по эффективности, безопасности, по поводу особенностей дозирования при применении детям по указанным показаниям ограничены.

Аспекты эффективности, особенности дозирования и безопасности применения транексамовой кислоты детям, перенесших операции на сердце, не были исследованы в полном объеме.
*Применение у пациентов пожилого возраста.* Обычно коррекция дозы не требуется, если нет признаков почечной недостаточности.

Способ применения

Введение имеет строго ограниченный режим — медленное внутривенное введение (инъекция/инфузия).

*Дети.*

Максимальная разовая доза для детей в возрасте от 1 года – 10 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза составляет 20 мг/кг массы тела.

***Передозировка.***

Случаи передозировки не наблюдались.

Симптомы передозировки могут включать головокружение, головную боль, гипотензию и судороги (конвульсии). Также было показано, что судороги, как правило, возникают чаще при увеличении дозы.

Лечение передозировки симптоматическое.

***Побочные реакции.***

Ниже указано побочные реакции, систематизированные в соответствии с классификатором MedDRA (основные классы систем органов). В рамках каждого класса систем органов побочные реакции упорядочены по частоте. В каждой группе по частоте побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Частота определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до <1/10); нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

*Таблица 2*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Класс MedDRA(системы и органы) | Частота | Побочные эффекты |
| Со стороны иммунной системы | Неизвестно | Реакции гиперчувствительности, включая реакции анафилактического типа |
| Со стороны нервной системы  | Неизвестно  | Судороги, в частности в случае неправильного применения |
| Со стороны органов зрения | Неизвестно  | Нарушение зрения, включая нарушения цветового зрения |
| Со стороны системы крови и лимфатической системы | Неизвестно | Недомогание, вызванное гипотонией, с потерей сознания или без (как правило, после слишком быстрой инъекции, как исключение - после перорального приема).Артериальная или венозная тромбоэмболия любой локализации |
| Со стороны пищеварительной системы | Часто | Диарея, тошнота, рвота |
| Заболевания кожи и подкожной ткани  | Нечасто | Аллергические дерматиты |

***Срок годности.*** 2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

***Несовместимость.***

Транексамовую кислоту для инъекций нельзя добавлять в кровь для переливания или к инъекционным растворам, содержащим лекарственные средства группы пенициллинов.

**Упаковка.**

По 5 мл или 10 мл в ампуле; по 5 ампул в блистере, по 1 или 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Дата последнего посещения.** 20.07.2020.