

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу САНГЕРА, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл МНН – транексамова кислота

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування: 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 фібринолізмом, 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.

Кровотеча – це гостра втрата крові з пошкодженої кровоносної судини. Кровотеча може бути незначною, наприклад, коли пошкоджені поверхневі судини шкіри. В інших випадках вона може призводити до загрози життю, включаючи коливання життєво важливих показників і зміну психічного стану. Кровотечі можуть бути як зовнішніми, так і внутрішніми. Внутрішня кровотеча вимагає високого рівня клінічного нагляду, що забезпечується шляхом ретельного збору анамнезу, лабораторних тестів та ретельного моніторингу життєво важливих функцій. Кровотеча є основною причиною смерті, якій можна було б запобігти, особливо в популяції гострих травм.

У структурі смертності новонароджених доля первинних післяродових кровотеч, які визначаються як втрата > 500 мл крові протягом 24 годин після народження дитини, становить близько 100 тис. щорічно. У 2017 році в усьому світі зафіксовано 295 000 материнських смертей, що склало 211 смертей на 100 000 народжених. Серед усіх акушерських кровотеч на післяпологові кровотечі припадає 72 % цих смертей [Almutairi WM. *Literature Review: Physiological Management for Preventing Postpartum Hemorrhage. Healthcare (Basel).* 2021 May 31;9(6):658].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

До дослідження було залучено 100 пацієнтів, рівномірно розподілених на дві групи. Гемоглобін і гематокрит після пологів значно знижені у контрольній групі порівняно з групою дослідження. Середня крововтрата наприкінці 2 годин становила 105 мл у групі дослідження та 252 мл у групі контролю. Спостерігалось значне збільшення використання утеротоніків, а також потреби у переливанні крові у контрольній групі. Таким чином,

ін'єкції транексамової кислоти, якщо її вводити з профілактичною метою після пологів, ефективно зменшують крововтрату та захворюваність матері під час нормальних пологів [Roy P, Sujatha MS, Bhandiwad A, Biswas B. *Role of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Vaginal Delivery. J Obstet Gynaecol India. 2016;66 (Suppl 1):246-250*].

Було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки внутрішньовенного введення транексамової кислоти (ТХА) у зниженні крововтрати у жінок, які перенесли вагінальні пологи у лікарні третинного рівня. Середня крововтрата була нижчою у групі ТХА порівняно з групою плацебо ($174,87 \pm 119,83$ мл проти $341,07 \pm 67,97$ мл відповідно; $P < 0,0001$). Післяпологові кровотечі (крововтрата > 500 мл) склали 5,13 % у досліджуваній групі порівняно з контрольною групою 7,14 % – RR 0,71; 95 % CI: 0,38–1,79, $p = 0,5956$. Внутрішньовенне введення ТХА знижує крововтрату після вагінальних пологів і зменшує потребу в додаткових утеротоніках [Igboke FN, Obi VO, Dimejese BI, Lucky Osaheni Lawani LO. *Tranexamic acid for reducing blood loss following vaginal delivery: a double-blind randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Mar 3;22(1):178*].

Введений новий протокол для періопераційного введення пацієнтів, які приймають ТХА та перенесли ендоскопічний ендоназальний доступ з приводу АКТГ-секретуючих аденом гіпофіза. До дослідження було включено 30 пацієнтів. Використовувався стандартизований протокол дозування, що включає болюсне введення 10 мг/кг за 30 хв до розрізу з подальшою підтримуючою інфузією 2 мг/кг/год протягом всієї процедури. Алергічних реакцій чи реакцій гіперчутливості на інфузію чи інших ранніх небажаних явищ був. Дані свідчать про те, що впровадження такого протоколу може значно зменшити інтраопераційну кровотечу та забезпечити проведення більш безпечних, швидких та ефективних операцій [Christopher S. Graffeo, Lucas P. Carlstrom, Salomon Cohen Cohen et al. *Perioperative Tranexamic Acid for ACTH-Secreting Pituitary Adenomas: Implementation Protocol Results and Trial Prospectus. World Neurosurgery. Volume 153, September 2021, P. e359-e364*].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не встановлені дані щодо безпеки та ефективності застосування транексамової кислоти у дітей та людей похилого віку.

Також не має даних про застосування ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій поза показаннями. Тому під час лікування необхідно строго притримуватися інструкції до застосування.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору	Може виникнути закупорка центральної артерії сітківки і центральної ретинальної вени та/або порушення роботи	Пацієнтам, які приймають препарат довше кількох років, рекомендується пройти офтальмологічний огляд,

	пігментного шару сітківки, що впливає на сприйняття кольорів.	включаючи перевірку гостроти зору, сприйняття кольорів, очного дна, поля зору. Протипоказаний пацієнтам з порушенням кольорового зору. Не допускати передозування.
Процес утворення згустків крові (тромбів) у кровоносних судинах (Венозний та артеріальний тромбоз)	Активация системи крові, що запускається при введенні кровоспинних засобів, призводить до підвищення згущення крові, що в свою чергу підвищує ризик склеювання тромбоцитів. З часом утворюються тромби, які можуть закупорювати судини.	Не застосовувати препарат при тромбоемболічних захворюваннях в анамнезі, з обережністю застосовувати у хворих з тромбоемболічною хворобою. Не допускати одночасного застосування з комплексом фактора IX або антиінгібіторними коагуляційними комплексами.
Мимовільне або навіть надмірне скорочення м'язів (Судоми)	Транексамова кислота проникає через гематоенцефалічний бар'єр (комплексний фізіологічний механізм, який міститься в ЦНС на межі між кров'ю та нервовою тканиною) та може стимулювати виникнення нападу судом.	Не допускати передозування, не застосовувати для інтрацеребрального введення, не застосовувати при наявності судом в анамнезі.
Помилки при лікуванні, що призводять до ненавмисної безпосередньо в спинномозкову рідину (інтратекальної) ін'єкції	Наслідком інтратекального введення ТХА є виділення сильних нейротоксинів та поява неврологічних симптомів з рефрактерними судомами і 50 % летальністю. Висока токсичність ТХА при інтратекальному введенні була описана в 1980 році. Огляд 2019 року виявив 21 зареєстрований випадок ненавмисної інтратекальної ін'єкції ТХА з 1988 року, з яких 20 були небезпечними для життя та 10 смертельними [WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER, 2023, № 1, p. 16].	ВООЗ рекомендує раннє застосування внутрішньовенної (в/в) ТХА протягом 3 годин після пологів на додаток до стандартного лікування для жінок з клінічно діагностованою післяпологовою кровотечею після вагінальних пологів або кесаревого розтину. ТХА слід вводити у фіксованій дозі 1 г у 10 мл (100 мг/мл) в/в зі швидкістю 1 мл/хв, з другим введенням 1 г в/в через 30 хв, якщо кровотеча продовжується.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому
-------	---

	вважається потенційним ризиком)
Синдром порушення всіх функціональних здібностей нирок (Ниркова недостатність)	Порушення функції нирок призводить до збільшення концентрації транексамової кислоти в крові та гіперкоагуляції (підвищене згущення крові), що може негативно впливати на кровотік в нирках та викликати ниркові порушення.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Жінкам репродуктивного віку під час лікування необхідно 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 грудне молоко. Таким чином, грудне годування не рекомендується. Відсутні клінічні дані про вплив транексамової кислоти на фертильність.
Застосування у дітей менше 1 року	Не рекомендується призначати ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій дітям до 1 року.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору, при застосуванні ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Процес утворення згустків крові (тромбів) у кровоносних судинах (Венозний та артеріальний тромбоз)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку венозного та артеріального тромбозу при застосуванні ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Мимовільне або навіть надмірне скорочення м'язів (Судоми).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку судом при застосуванні ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Помилки при лікуванні, що призводять до ненавмисної безпосередньо в спинномозкову рідину (інтратекальної) ін'єкції

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність помилок при лікуванні, що призводять до ненавмисної інтратекальної ін'єкції при застосуванні ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Синдром порушення всіх функціональних здібностей нирок (Ниркова недостатність)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку ниркової недостатності при застосуванні ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Застосування у період вагітності або годування груддю

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій у період вагітності або годування груддю. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Застосування у дітей менше 1 року

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ САНГЕРА, розчин для ін'єкцій у дітей менше 1 року. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовно.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.1	19.04.2023	Важливі ідентифіковані ризики Помилки при лікуванні, що призводять до ненавмисної інтратекальної ін'єкції.	Внесення ризику у зв'язку з інформацією щодо безпеки застосування транексамової кислоти, опублікованою ВООЗ (WHO).