

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

АТРАКСАН (розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл)

АТРАКСАН (розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл)

Міжнародна непатентована назва: Tranexamic acid

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показаннями до застосування Атраксану є різні види кровотеч. Кровотеча може бути внутрішньою, коли крововилив відбувається всередину організму, або зовнішньою, яку добре видно. Втрата крові може відбуватися практично в будь-якій ділянці тіла. Як правило, внутрішня кровотеча виникає, коли кров витікає через пошкодження кровоносних судин або органів. Зовнішня кровотеча виникає при пошкодженні шкіри, або коли кров витікає через природні отвори тіла, наприклад, рот, піхву або пряму кишку. Кровотеча може виникати внаслідок травм, операцій, або внаслідок захворювань. Деякі лікарські засоби, такі як препарати для розрідження крові, також можуть спричинити кровотечу.

Кровотечі в просвіт шлунково-кишкового тракту – одна з найскладніших і актуальних проблем в хірургії, що пов'язано з високою смертністю, післяопераційними ускладненнями і витратами на лікування. Рівень смертності в розвинених країнах становить від 5 до 15 %, а смертність при повторних кровотечах становить 10-30 %. Загальна смертність після екстрених операцій з приводу шлунково-кишкових кровотеч – 10-15 %.

Щорічно в світі проводиться близько 600 тисяч хірургічних операцій з видалення піднебінних мигдалин (тонзилектомія). За різними даними, частота кровотеч після тонзилектомії варіює від 0,1 до 10 %. Кровотеча, що виникла після цих операцій, є серйозним ускладненням, яке може спричинити несприятливі наслідки.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Наразі застосування транексамової кислоти при кровотечах в гінекології та акушерстві є рутинною практикою. Препарат знижує обсяг крововтрати при кровотечах в гінекологічній практиці, наприклад при тяжких менструальних кровотечах, післяпологових кровотечах та нерегулярних кровотечах, викликаних імплантами з контрацептивом. Тяжка маткова кровотеча надає значний негативний вплив на життя багатьох жінок. Тяжкі регулярні менструальні кровотечі називають менорагією. В огляд, опублікований в 2012 році, було включено 11 рандомізованих контрольованих досліджень (n=15-294). В результаті було з'ясовано, що порівняно з вихідним рівнем транексамова кислота зменшувала менструальну крововтрату в середньому на 26-60 % (p<0,05). Ефективність транексамової кислоти при лікуванні тяжких маткових кровотеч достовірно перевищувала таку плацебо, нестероїдних протизапальних засобів, прогестинів і етамзілату.

Післяпологові кровотечі є однією з провідних причин материнської смертності в усьому світі. У серії контрольованих досліджень було показано, що застосування транексамової кислоти при вагінальних пологах здатне зменшувати ступінь кровотечі в післяпологовому періоді і скорочувати час до досягнення гемостазу (Ducloy-Bouthors et al., 2011 року; Yang et al., 2001; Gungorduk et al., 2013 ; Bouet et al., 2015).

В одному з досліджень застосування транексамової кислоти в комплексному лікуванні масивних виразкових кровотеч дозволило зменшити частоту рецидивів з 20 % до 10 % і відповідно знизити оперативні втручання з 16 % до 10 %. В результаті дослідниками була відзначена тенденція до зниження загальної летальності з 12 % до 6 %.

У великому клінічному дослідженні (Ranniko) короткострокове лікування транексамовою кислотою значно знижувало крововтрату, пов'язану з оперативними втручаннями на передміхуровій залозі. Однак, транексамова кислота не впливала на кількість пацієнтів, які потребують переливання крові. Також в цьому дослідженні було відзначено, що у випадку кровотечі з верхніх сечових шляхів існує ризик виникнення закупорки сечовипускного каналу (уретри).

У 2013 році С. Chan провів систематичний огляд і метааналіз застосування транексамової кислоти при тонзилектомії. Метою проведеного огляду стала оцінка впливу транексамової кислоти на крововтрату при тонзилектомії. З 38 досліджень було відібрано 7, група вибірки включала 2444 пацієнта. Автором було встановлено, що застосування транексамової кислоти в 3 рази знижувало середній обсяг крововтрати і середню тривалість кровотечі у пацієнтів після тонзилектомії.

У великих рандомізованих контрольованих дослідженнях було показано, що транексамова кислота достовірно зменшувала крововтрату при більшості хірургічних втручань, включаючи операції на серці з апаратом штучного кровообігу або без нього, операції по пластиці тазостегнового або колінного суглоба і т.д. У багатьох випадках транексамова кислота знижувала необхідність в переливаннях крові, пов'язаних з проведеним оперативним втручанням. Транексамова кислота достовірно знижує загальну смертність і смертність від крововтрати у пацієнтів з травмами, що супроводжуються вираженою кровотоцею, особливо якщо цей лікарський засіб вводиться невдовзі після ушкодження. При проведенні прямих порівнянь з іншими лікарськими засобами було показано, що транексамова кислота при її призначенні в хірургічній практиці більш ефективна, ніж амінокапронова кислота і десмопресин.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Клінічних даних щодо застосування транексамової кислоти вагітним жінкам недостатньо. Обмежені клінічні дані щодо застосування транексамової кислоти при різних клінічних геморагічних станах впродовж II і III триместру не виявили шкідливого впливу на плід. Відсутні клінічні дані про вплив транексамової кислоти на фертильність.

За участі дітей не було проведено ніяких специфічних фармакокінетичних досліджень. Дані з ефективності, безпеки, щодо особливостей дозування при застосуванні дітям обмежені.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані фактори ризику

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості (алергічні реакції)	При застосуванні Атраксану можливий розвиток тяжких алергічних реакцій. Як правило ці реакції минають без наслідків для пацієнтів і не становлять загрози життю при вчасній відміні препарату і наданій медичній допомозі, проте, в деяких випадках наслідки можуть бути дуже серйозними і становити загрозу життю. Частота виникнення алергічних реакцій при застосуванні транексамової кислоти невідома.	Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якого з компонентів Атраксану є протипоказанням до його застосування.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення зору	При застосуванні Атраксану можуть виникнути порушення зору, включаючи розмитість зору, порушення колірного зору. Частота виникнення цих побічних реакцій невідома. Пошкодження сітківки були описані в доклінічних дослідженнях при застосуванні транексамової кислоти і було показано, що вони пов'язані з дозою. При застосуванні невисоких доз препарату порушення були зворотними. Дані клінічних досліджень свідчать про відсутність негативного впливу транексамової кислоти на сітківку ока при застосуванні цього препарату протягом декількох тижнів або місяців.	При виникненні розладів зору лікування слід припинити. При безперервному тривалому застосуванні транексамової кислоти слід регулярно проводити офтальмологічні обстеження. При наявності порушень лікар повинен вирішити питання про необхідність та можливість довгострокового застосування Атраксану в кожному конкретному випадку.
Артеріальна або венозна тромбоемболія (згортання крові в артеріях і венах, тобто утворення тромбів)	Застосування транексамової кислоти підвищує ризик патологічного утворення тромбів у судинах. Існує ризик збільшення тромбоутворення у пацієнтів, які приймають пероральні контрацептиви (протизаплідні пігулки). Симптоми тромбоемболії можуть включати набряк або біль у ногах або грудях, головний біль, слабкість, тощо. Наслідки тромбоемболії для пацієнта можуть бути дуже серйозними. Немає даних щодо частоти виникнення тромбоемболічних ускладнень при застосуванні транексамової кислоти.	Перед призначенням Атраксану слід розглянути фактори ризику тромбоемболічних ускладнень. Пацієнтам з груп ризику транексамову кислоту слід вводити тільки у випадках, коли є прямі життєві показання, при цьому лікування слід розпочинати після консультації фахівця, що має досвід лікування і зупинки кровотеч. Атраксан слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають пероральні контрацептиви. Гострий венозний або артеріальний тромбоз є протипоказанням до застосування Атраксану.
Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю	Транексамова кислота виводиться з організму нирками. У зв'язку з цим концентрація препарату в крові пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується. Це може призвести до підвищення ризику розвитку побічних реакцій. Для пацієнтів, які мають легку або помірну ниркову недостатність, дозування транексамової кислоти потрібно зменшити.	Тяжка ниркова недостатність є протипоказанням до застосування Атраксану.

Застосування пацієнтам з синдромом дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції (ДВК) (порушення згортання крові, що супроводжується утворенням мілких тромбів у кровоносних судинах, кровотечею).	Застосування транексамової кислоти пацієнтам з ДВК може призвести до підвищення тяжкості цього серйозного загрожуючого життю стану.	Пацієнти з синдромом ДВК зазвичай не повинні отримувати лікування із застосуванням транексамової кислоти. Можливість застосування транексамової кислоти при синдромі ДВК у пацієнта слід розглядати тільки за наявності відповідної лабораторії та клінічного досвіду лікування таких пацієнтів.
Закупорка сечовипускного каналу у хворих, в яких спостерігається кров в сечі.	У пацієнтів, які мають ознаки наявності крові в сечі з верхніх сечових шляхів, може виникнути небезпека закупорки сечовивідного каналу, що є серйозним явищем.	Пацієнт має бути попереджений лікарем щодо зазначеного ризику.
Інtrateкальне і внутрішньошлуночкове ін'єкційне введення, інтрацеребральне введення	При інtrateкальному (під оболонки мозку), внутрішньошлуночковому ін'єкційному введенні (у шлуночки головного мозку), інтрацеребральному (внутрішньомозкове) введенні існує ризик набряку мозку з подальшим розвитком судом, що може мати серйозні наслідки для пацієнта.	Інtrateкальне і внутрішньошлуночкове ін'єкційне введення, інтрацеребральне введення Атраксану протипоказано.
Гіпотензія внаслідок швидкої внутрішньовенної ін'єкції (зниження артеріального тиску)	При застосуванні Атраксану можливе зниження артеріального тиску, що супроводжується відчуттям нездужання, втратою свідомості або без цих симптомів. Слід зазначити, що зазвичай гіпотонія виникає після занадто швидкої внутрішньовенної ін'єкції.	Внутрішньовенні ін'єкції Атраксану слід робити дуже повільно.
Судоми	При застосуванні транексамової кислоти спостерігався розвиток судом, зокрема у разі неправильного застосування. Під час операцій аортокоронарного шунтування більшість з 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	Якщо у пацієнта протягом життя були судоми, застосування Атраксану протипоказано.

	застосовували цей лікарський засіб.	
Сумісне застосування з антикоагулянтами (препарати, що розріджують кров)	Антикоагулянти слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікування із застосуванням транексамової кислоти, оскільки це може підвищити ризик тромбоутворення.	Паралельний прийом Атраксану і антикоагулянтів повинен відбуватися під суворим наглядом лікаря, що має досвід у цьому напрямку лікування.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Клінічних даних щодо застосування транексамової кислоти вагітним жінкам недостатньо. Впродовж I триместру вагітності застосування транексамової кислоти не рекомендується. Обмежені клінічні дані щодо застосування транексамової кислоти при різних кровотечах впродовж II і III триместру не виявили шкідливого впливу на плід. Транексамову кислоту застосовувати під час вагітності можливо тільки у тому випадку, якщо очікувана терапевтична користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Відсутні клінічні дані про вплив транексамової кислоти на дітородну функцію. Жінки дітородного віку під час лікування повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.
Застосування дітям	Результати дослідження застосування транексамової кислоти дітям від 1 року свідчать про зниження втрати крові і зниження потреби застосування препаратів крові при операціях на серці з високим ризиком кровотечі. Однак ефективність, дозування і безпека транексамової кислоти у дітей, які перенесли кардіохірургічну операцію, не були повністю встановлені. Наявні в даний час дані обмежені.

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

На всі ліки, що дозволені для медичного застосування, розроблені та затверджені інструкції для медичного застосування. Рутинні заходи з мінімізації ризиків – це заходи, що застосовуються для всіх лікарських засобів. Інструкція для медичного застосування – важливий інструмент мінімізації ризиків, оскільки являє собою контрольований і стандартизований формат інформування працівників з медичною, фармацевтичною освітою, пацієнтів щодо застосування лікарського засобу, містить інформацію щодо ризиків, а також рекомендації щодо їх мінімізації.

Для даного лікарського засобу не заплановані додаткові заходи з мінімізації ризиків.

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

Проведення післяреєстраційних досліджень не заплановано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	10.11.2021	Важливі ідентифіковані фактори ризику: реакції гіперчутливості; порушення зору; тромбоемболія; застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю; застосування пацієнтам з синдромом дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції (ДВК); обструкція уретри у хворих з гематурією; інтратекальне і внутрішньошлуночкове ін'єкційне введення, інтрацеребральне введення; гіпотензія внаслідок швидкої внутрішньовенної ін'єкції; судоми; сумісне застосування з антикоагулянтами. Відсутні інформація: застосування у період вагітності або годування груддю; застосування дітям.	---
0.2	28.01.2022	---	Доопрацьована Частина II «Специфікація з безпеки» відповідно до зауважень ДЕЦ.
1.0	18.03.2024	---	Інформація щодо переліку важливих проблем безпеки залишається актуальною. Перелік важливих ризиків відповідає версії 0.1.
1.1	23.07.2024	---	Оновлено Частину I, додаток 2.