



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

16.03.2017 № 20-3/368
На № 4083 от 10.03.2017

Заявителям регистрации и
производителям лекарственных
препаратов, содержащих в
качестве действующего
вещества транексамовую
кислоту

В связи с письмом ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 10.03.2017 № 4083 Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств сообщает о необходимости внесения изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества транексамовую кислоту в лекарственной форме таблетки 250 мг, 500 мг, в соответствии с актуальной информацией об опыте клинического применения.

Приложение: письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 10.03.2017 № 4083 на 7 л.

Директор Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств

А.Г. Цындымеев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

**Федеральное
государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России)**

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8, стр. 2.
Тел. (495) 234-6106, 625-4342, факс 625-4350

Директору Департамента
государственного регулирования
обращения лекарственных средств
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

А.Г. Цындымееву

Рахмановский пер., д. 3,
г. Москва, ГСП-4, 127994

30 МАР 2017 № 4083

На № _____ от _____

Информационное письмо

Минздрав России



2027398

13.03.17

Уважаемый Арслан Гармаевич!

В ходе подготовки требований к безопасности, эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества транексамовую кислоту в лекарственной форме таблетки 250 мг, 500 мг была выявлена необходимость приведения инструкций в соответствие следующим требованиям:

1. Привести раздел «Показания к применению» в следующей редакции:
«Краткосрочное лечение кровотечений, связанных с повышенным фибринолизом, при следующих патологических состояниях:

- Простатэктомия; оперативные вмешательства на мочевом пузыре;
- Меноррагия;
- Носовое кровотечение;
- Конизация шейки матки;
- Травматическая гипема (кровоизлияние в переднюю камеру глаза);

Профилактика и лечение кровотечений у пациентов с гемофилией, которые подвергаются малому оперативному вмешательству (в т.ч., экстракция зуба);

Наследственный ангионевротический отек (профилактика обострений заболевания)»

2. Привести раздел «Противопоказания» в следующей редакции:
«• Гиперчувствительность к транексамовой кислоте или другим компонентам препарата;

- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] менее 30 мг/мл/1.73 м²) в связи с риском кумуляции;
- Венозный или артериальный тромбоз в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен ног, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз

внутричерепных сосудов и др.) при невозможности одновременной терапии антикоагулянтами;

- Фибринолиз вследствие коагулопатии потребления (гипокоагуляционная стадия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [ДВС-синдром]);
- Судороги в анамнезе;
- Приобретенное нарушение цветового зрения;
- Субарахноидальное кровоизлияние (в связи с риском развития отека мозга, ишемии и инфаркта головного мозга);
- Лечение меноррагий у пациенток в возрасте младше 16 лет (опыт применения отсутствует);
- Детский возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма)»;

3. Привести раздел «С осторожностью» в следующей редакции:

«Транексамовую кислоту следует применять с осторожностью в следующих ситуациях:

- Гематурия, вызванная заболеваниями паренхимы почек, и кровотечения из верхних отделов мочевыводящих путей (риск вторичной механической обструкции мочевыводящих путей сгустком крови с развитием анурии) (См. раздел «Особые указания»);
- Пациенты с высоким риском развития тромбоза (тромбоэмболические события в анамнезе или семейный анамнез тромбоэмболических заболеваний, верифицированный диагноз тромбофилии);
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [ДВС-синдром]);
- Наличие крови в полостях, например, в плевральной полости, полостях суставов и мочевыводящих путях;
- Пациенты, получающие терапию антикоагулянтами (опыт применения ограничен);
- Одновременное применение препаратов факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [протромбинового комплекса] или антиингибиторного коагулянтного комплекса (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Пациентки, принимающие комбинированные пероральные контрацептивы (в связи с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений и артериальных тромбозов) (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

4. Привести раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» в следующей редакции:

«В доклинических исследованиях транексамовая кислота не оказывала тератогенного воздействия. Адекватные и строго контролируемые исследования эффективности и безопасности применения препаратов транексамовой кислоты у беременных не проводились. Транексамовая кислота проникает через плаценту и может содержаться в пуповинной крови в концентрации, близкой к материнской.

Поскольку исследования репродуктивной функции у животных не всегда позволяют предсказать реакции у человека, транексамовую кислоту следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости.

Транексамовая кислота проникает в грудное молоко (концентрация препарата в молоке составляет около 1% от концентрации в плазме крови матери). Развитие антифибринолитического эффекта у младенца маловероятно. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при применении транексамовой кислоты у кормящих матерей»;

5. Привести раздел «Способ применения и дозы» в следующей редакции:

«Внутрь, независимо от приема пищи.

Краткосрочное лечение кровотечений, обусловленных повышенным фибринолизом: рекомендуемая стандартная доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг массы тела, в среднем 1000-1500 мг 2-3 раза в сутки.

- **При простатэктомии и оперативных вмешательствах на мочевом пузыре:** 1000 мг за 6 ч до операции, затем по 1000 мг 3-4 раз в сутки до исчезновения макрогематурии. Не рекомендуется применение препарата более 2 недель после оперативного вмешательства.

- **При меноррагии:** рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в сутки до прекращения меноррагии, но не более 4 суток. При профузном кровотечении доза препарата может быть увеличена, при этом общая суточная доза не должна превышать 4000 мг. Лечение транексамовой кислотой не следует начинать до возникновения менструального кровотечения. В клинических исследованиях транексамовая кислота не применялась более трех менструальных циклов подряд.

- **При рецидивирующих носовых кровотечениях:** по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

- **После операции конизации шейки матки:** по 1500 мг 3 раза в сутки в течение 12 дней после операции.

- **При травматической гифеме:** по 1000-1500 мг 3 раза в сутки (целевая доза 25 мг/кг массы тела) в течение 7 дней.

Пациенты с гемофилией препарат назначают внутрь в дозе 25 мг/кг массы тела за 2 ч до экстракции зуба, и затем по 1000-1500 мг 3 раза в сутки в течение 6-8 дней. Следует одновременно назначить препараты факторов свертывания крови VIII или IX.

При наследственном ангионевротическом отеке: по 1000-1500 мг 2-3 раза в день. Если пациент может предвидеть обострение заболевания, препарат можно принимать с перерывами в зависимости от наличия продромальных симптомов. В остальных случаях препарат следует принимать постоянно.

Применение препарата у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с легким и умеренным нарушением выделительной функции почек необходима коррекция дозы и кратности приема транексамовой кислоты:

Концентрация креатинина в сыворотке	Скорость клубочковой фильтрации	Доза транексамовой кислоты	Кратность приема
-------------------------------------	---------------------------------	----------------------------	------------------

крови	(СКФ)		
120-249 мкмоль/л (1,36- 2,82 мг/дл)	60 - 89 мл/мин/1.73м ²	15 мг/кг массы тела	2 раза в сутки
250-500 мкмоль/л (2,83-5,66 мг/дл)	30 - 59 мл/мин/1.73м ²	15 мг/кг массы тела	1 раз в сутки

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Пожилой возраст

У пожилых пациентов при отсутствии почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Детский возраст

Данные в отношении эффективности и безопасности применения препаратов транексамовой кислоты у детей ограничены.

У детей транексамовая кислота назначается из расчета 25 мг/кг массы тела 2-3 раза в сутки.

Действия при пропуске приема очередной дозы

При пропуске приема одной дозы необходимо принять следующую дозу препарата в установленное время. Не следует принимать удвоенную дозу препарата после пропуска приема очередной дозы»;

6. Привести раздел «Побочное действие» в следующей редакции:

«Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($> 1/10$), часто ($>1/100, \leq 1/10$), нечасто ($>1/1000, \leq 1/100$), редко ($>1/10000, \leq 1/1000$), очень редко (менее $1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, диарея (симптомы проходят при снижении дозы);

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - кожные аллергические реакции, в т.ч. аллергический дерматит.

Нарушения со стороны органа зрения: редко - нарушения зрения, в т.ч. нарушение цветового восприятия, тромбоз сосудов сетчатки.

Нарушения со стороны сосудов: редко – тромбоемболические осложнения, выраженное снижение АД (обычно вследствие чрезмерно быстрого внутривенного введения, в исключительных случаях – после приема внутрь);

очень редко – артериальные и венозные тромбозы различной локализации; частота неизвестна – острый инфаркт миокарда, тромбоз церебральных артерий, тромбоз сонных артерий, инсульт, тромбоз глубоких вен ног, тромбоемболия легочной артерии, тромбоз почечной артерии с развитием кортикального некроза и острой почечной недостаточности, окклюзия аорто-коронарного шунта, тромбоз центральной артерии и вены сетчатки).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головокружение; судороги (обычно при внутривенном введении).»

7. Привести раздел «Передозировка» в следующей редакции:

«Имеются ограниченные данные о случаях передозировки. Сообщается об одном случае передозировки (прием 37 г транексамовой кислоты).

Симптомы: головокружение, головная боль, тошнота, рвота, диарея, ортостатические симптомы (в т.ч., головокружение при переходе из горизонтального в вертикальное положение), ортостатическая артериальная гипотензия. У предрасположенных пациентов повышается риск тромбозов.

Лечение: антидот неизвестен. При подозрении на передозировку транексамовой кислоты необходима госпитализация. При оказании помощи следует вызвать рвоту, затем провести промывание желудка. Активированный уголь снижает абсорбцию транексамовой кислоты при приеме внутрь в течение первых 1-2 ч после передозировки. Если пациент находится в бессознательном состоянии или при нарушении глотания активированный уголь может быть введен через назогастральный зонд. Рекомендуется прием внутрь или парентеральное введение большого количества жидкости для усиления почечной экскреции, форсированный диурез, контроль количества выделяемой мочи. В некоторых случаях может быть оправданным применение антикоагулянтов»;

8. Привести раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» в следующей редакции:

«Специальные клинические исследования, посвященные изучению взаимодействий транексамовой кислоты с другими лекарственными средствами, не проводились.

Транексамовая кислота препятствует развитию фармакологического эффекта фибринолитических (тромболитических) препаратов.

Комбинированные пероральные контрацептивы увеличивают риск венозных тромбозов и артериальных тромбозов (в частности, ишемического инсульта и инфаркта миокарда). Опыт применения транексамовой кислоты у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, отсутствует. Поскольку транексамовая кислота обладает антифибринолитическим эффектом, одновременное применение с комбинированными пероральными контрацептивами может привести к дополнительному повышению риска тромботических осложнений.

Одновременное применение транексамовой кислоты с препаратами факторов свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [протромбиновым комплексом] или антиингибиторным коагулянтным комплексом повышает риск развития тромбоза.

Возможно повышение риска тромботических осложнений (в частности, инфаркта миокарда) при одновременном применении транексамовой кислоты с гидрохлортиазидом, десмопрессинном, ампициллином-сульбактамом, ранитидином и нитроглицерином.

При сочетанном применении с гемостатическими препаратами возможна активация тромбообразования.

Одновременный прием транексамовой кислоты с антикоагулянтами должен проводиться под строгим контролем врача (опыт применения ограничен)»

9. Привести раздел «Особые указания» в следующей редакции:

«У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком перед началом лечения необходима консультация офтальмолога (определение остроты зрения, цветного зрения, состояние глазного дна). В процессе лечения необходимо регулярное офтальмологическое обследование (включающее оценку остроты зрения и цветовосприятия, осмотр глазного дна щелевой лампой, измерение внутриглазного давления, оценку полей зрения). При возникновении нарушений зрения на фоне лечения транексамовой кислотой, препарат необходимо отменить.

У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, длительное время получающих препараты транексамовой кислоты, необходим регулярный лабораторный контроль функции печени.

Препараты транексамовой кислоты следует применять с осторожностью при гематурии, вызванной заболеваниями паренхимы почек, поскольку в этих условиях часто наблюдается внутрисосудистое осаждение фибрина, что может усугубить поражение почек. Кроме того, в случаях массивного кровотечения любой этиологии из верхних мочевыводящих путей, антифибринолитическая терапия повышает риск образования сгустков крови в почечной лоханке и/или мочеточнике и, соответственно вторичной механической обструкции мочевыводящих путей и развитию анурии.

Хотя проведенные клинические исследования не выявили значительного повышения частоты развития тромбозов, однако риск тромботических осложнений не может быть полностью исключен. Описаны случаи развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии у пациентов, получавших транексамовую кислоту. Кроме того, сообщалось о случаях окклюзии центральной артерии сетчатки и центральной вены сетчатки. У нескольких пациентов развился внутричерепной тромбоз на фоне лечения транексамовой кислотой. Соответственно, у пациентов с высоким риском развития тромбоза (тромбоэмболические осложнения в анамнезе, случаи тромбоэмболии у родственников, верифицированный диагноз тромбофилии) следует применять транексамовую кислоту только в случае крайней необходимости и под строгим врачебным контролем. Перед применением транексамовой кислоты следует провести обследование, направленное на выявление факторов риска тромбоэмболических осложнений.

Наличие крови в полостях, например, в плевральной полости, полостях суставов и мочевыводящих путях (в т.ч. в почечных лоханках и в мочевом пузыре) может приводить к образованию в них «нерастворимого сгустка» вследствие внесосудистого свертывания крови, который может быть устойчив к физиологическому фибринолизу.

Пациенткам с нерегулярным менструальным кровотечением не следует назначать транексамовую кислоту до установления причины дисменореи. Если объем менструального кровотечения неадекватно снижается на фоне лечения транексамовой кислотой, необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Эффективность и безопасность препаратов транексамовой кислоты при лечении меноррагии у пациенток младше 16 лет не установлены.

Следует с осторожностью применять транексамовую кислоту у женщин, одновременно принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, в

связи с повышенным риском развития тромбозов (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с ДВС-синдромом, которые нуждаются в лечении транексамовой кислотой, терапия должна осуществляться под тщательным контролем врача, имеющего опыт лечения данного заболевания.

В связи с отсутствием адекватных клинических исследований, одновременное применение транексамовой кислоты с антикоагулянтами должно осуществляться под тщательным наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения нарушений свертывания крови.

Если на фоне приема транексамовой кислоты отмечается нарушение зрения, необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу»;

10. Привести раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами» в следующей редакции:

«Способность транексамовой кислоты влиять на скорость психомоторных реакций и на способность управлять транспортными или другими механическими средствами не изучалась. Транексамовая кислота может вызывать головокружение и нарушения зрения, и, соответственно, может влиять на способность заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций»

11. В разделе «Условия отпуска» необходимо указать:
«Отпускают по рецепту».

С уважением,
генеральный директор



Ю.В.Олефир