

1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tranexamic acid Accord 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on traneksaamihappo.

Yksi 5 millilitran ampulli injektionestettä sisältää 500 milligrammaa traneksaamihappoa.
Yksi 10 millilitran ampulli injektionestettä sisältää 1 000 milligrammaa traneksaamihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvien verenvuotojen ehkäisy ja hoito aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille.

Spesifisiä käyttöaiheita ovat mm.

- yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvat verenvuodot, kuten seuraavat:
 - runsaat kuukautiset tai metrorragia
 - ruoansulatuskanavan verenvuoto
 - virtsateiden verenvuototilat eturauhas- tai virtsatiekirurgian jälkeen
- korva-nenä-kurkkuleikkaukset (kitarisan tai nielurisojen poisto, hampaanpoistot)
- gynekologiset leikkaukset tai synnytysperäiset häiriöt
- rintakehän ja vatsan alueen leikkaukset ja muut suuret leikkaukset, kuten sydän- ja verisuonikirurgia
- fibrinolyyttisen aineen annosta johtuvan verenvuodon hoito.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Ellei lääkäri määrää toisin, suositeltavat annokset ovat seuraavat:

1. Paikallisen fibrinolyysin tavanomainen hoito:

0,5 g (yksi 5 ml:n ampulli) – 1 g (yksi 10 ml:n ampulli tai kaksi 5 ml:n ampullia) traneksaamihappoa hitaana injektiona laskimoon (= 1 ml/min) 2–3 kertaa vuorokaudessa.

2. Yleisen fibrinolyysin tavanomainen hoito:

1 g (yksi 10 ml:n ampulli tai kaksi 5 ml:n ampullia) traneksaamihappoa hitaana injektiona laskimoon (= 1 ml/min) aina 6–8 tunnin välein, vastaten 15 mg/kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Kumuloitumisriskin aiheuttavan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä traneksaamihapon käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, traneksaamihapon annostusta on pienennettävä seerumin kreatiniinipitoisuuksien mukaisesti:

Seerumin kreatiniini		Annos laskimoon	Anto
µmol/l	mg/10 ml		
120–249	1,35–2,82	10 mg/kg	12 tunnin välein
250–500	2,82–5,65	10 mg/kg	24 tunnin välein
> 500	> 5,65	5 mg/kg	24 tunnin välein

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Vähintään 1-vuotiaita lapsia koskevat tämänhetkiset hyväksytyt käyttöaiheet luetellaan kohdassa 4.1. Annostus on niiden kohdalla noin 20 mg/kg/vrk Valmisteen tehosta, annostuksesta ja turvallisuudesta näissä käyttöaiheissa on kuitenkin vain vähän tietoa.

Traneksaamihapon tehoa, annostusta ja turvallisuutta lasten sydänkirurgian yhteydessä ei ole vahvistettu täysin. Saatavilla olevat vähäiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäät:

Annostusta ei tarvitse pienentää, ellei munuaisten vajaatoiminnasta ole näyttöä.

Antotapa

Lääkkeen saa antaa ainoastaan hitaana injektiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti laskimo- tai valtimotromboosi (ks. kohta 4.4).

Konsumptiokoagulopatian jälkeiset fibrinolyttiset tilat, ellei kyseessä ole lähinnä fibrinolyysijärjestelmän aktivaatio, johon liittyy akuuttia vaikeaa verenvuotoa (ks. kohta 4.4).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kumuloitumisriski).

Anamneesissa kouristuksia.

Injektion anto selkäydinnesteeseen tai aivokammioihin, anto aivokudokseen (aivopöhön ja kouristusten riski).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Edellä mainittuja käyttöaiheita ja antotapaa on ehdottomasti noudatettava:

- Injektiot laskimoon on annettava hyvin hitaasti.
- Traneksaamihappoa ei saa antaa lihakseen.

Kouristukset

Traneksaamihappohoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen kouristuksia. Valtaosa sepelvaltimon ohitusleikkauspotilailla ilmoitetuista tapauksista koski potilaita, jotka olivat saaneet suuria traneksaamihappoannoksia injektiona laskimoon. Kun traneksaamihappoa annettiin pienempinä, suositusten mukaisina annoksina, leikkauksenjälkeisten kouristusten ilmaantuvuus oli sama kuin hoitamattomilla potilailla.

Näköhäiriöt

Mahdollisiin näköhäiriöihin (mm. näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, värinäön heikentyminen) on kiinnitettävä huomiota, ja hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Jos traneksaamihappoinjektionestettä käytetään jatkuvasti pitkiä aikoja, säännölliset silmälääkärin tutkimukset (silmien tutkimukset, mm. näöntarkkuus, värinäkö, silmänpohjat, näkökenttä jne.) ovat aiheellisia. Jos esiintyy patologisia silmämuutoksia, etenkin verkkokalvosairauksia, lääkärin on konsultoitava erikoislääkärinä ja päätettävä tämän jälkeen tapauskohtaisesti, onko traneksaamihappoinjektionesteen pitkäaikainen käyttö tarpeen.

Verivirtsaisuus

Ylävirtatieperäiseen verivirtsaisuuteen liittyy virtsaputken tukosriski.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboemolian riskitekijät on otettava huomioon ennen traneksaamihapon käyttöä. Jos potilaalla on anamneesissa tromboemboliatiloja tai tromboemboliatapahtumien ilmaantuvuus on suvussa suurentunut (suuren trombofiliariskin potilaat), traneksaamihappoinjektionestettä saa antaa vain, jos hoidolle on vahva lääketieteellinen käyttöaihe. Ennen käyttöä on konsultoitava hemostaasiin perehtynyttä lääkärinä, ja käytön on tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohta 4.3).

Traneksaamihapon annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää ehkäisytabletteja, sillä tromboosiriski on suurentunut (ks. kohta 4.5).

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

Jos potilaalla on disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIK), traneksaamihappohoitoa ei useimmissa tapauksissa pidä käyttää (ks. kohta 4.3). Traneksaamihapon käyttö on rajattava tilanteisiin, joissa lähinnä fibrinolyysijärjestelmä on aktivoitunut ja potilaalla on akuuttia vaikeaa verenvuotoa. Veriarvot ovat tyypillisesti suunnilleen seuraavan kaltaiset: lyhentynyt euglobuliinihiyytymän lyysiaika, pidentynyt protrombiiniaika, pienentyneet plasman fibrinogeeni-, tekijä V- ja tekijä VIII-, sekä plasminogeeni-, fibrinolysiini- ja alfa-2-makroglobuliinipitoisuudet, normaalit plasman P- ja P-kompleksipitoisuudet (ts. tekijät II [protrombiini], VIII ja X), suurentuneet fibrinogeenin hajoamistuotteiden pitoisuudet plasmassa, normaali trombosyyttiarvo. Nämä tiedot perustuvat oletukseen, että perussairaus ei itsessään vaikuta kyseisiin arvoihin. Tällaisissa akuuteissa

tapauksissa 1 g:n kerta-annos traneksaamihappoa riittää usein verenvuodon hillitsemiseen. Traneksaamihapon antoa DIK-potilaalle voidaan harkita vain, jos asianmukaiset hematologiset laboratoriopalvelut ja riittävä asiantuntemus ovat saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Jos samanaikaisesti käytetään antikoagulanttihoitoa, se on toteutettava aiheeseen perehtyneen lääkärin tarkassa valvonnassa. Hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden annossa traneksaamihappoa saavalle potilaalle on noudatettava varovaisuutta. Yhdistelmään liittyy teoriassa suurentunut trombimuodostuksen riski, kuten estrogeeneja käytettäessäkin. Trombolyttiset lääkkeet saattavat myös huonontaa lääkkeen fibrinolyysia estävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja traneksaamihapon käytöstä raskaana oleville naisille.

Vaikka eläinkokeet eivät viittaa teratogeenisuuteen, traneksaamihapon käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana varmuuden vuoksi.

Vähäisissä kliinisissä tiedoissa traneksaamihapon käytöstä erilaisten kliinisten verenvuototilanteiden yhteydessä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei havaittu sikiöön kohdistuvia haittoja. Traneksaamihappoa voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon odotetut hyödyt oikeuttavat mahdolliset riskit.

Imetys

Traneksaamihappo erittyy ihmisen rintamaitoon, joten imettämistä ei suositella.

Hedelmällisyys

Traneksaamihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmäluokittain.

Haittavaikutustaulukko

Ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset luetellaan esiintymistiheysjärjestyksessä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheyden määritelmät ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	- Yliherkkyysreaktiot, anafylaksia mukaan lukien
Hermosto	Tuntematon	- Kouristukset, etenkin virheellisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Silmät	Tuntematon	- Näköhäiriöt, värinäön heikentyminen mukaan lukien
Verisuonisto	Tuntematon	- Huonovointisuus, johon liittyy hypotensiota ja mahdollisesti myös tajunnan menetys (yleensä liian nopean laskimoinjektion jälkeen, poikkeustapauksissa suun kautta antamisen jälkeen) - Valtimo- tai laskimotromboosi millä tahansa alueella
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	- Ripuli - Oksentelu - Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	- Allerginen dermatiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Oireita ja löydöksiä voivat olla huimaus, päänsärky, hypotensio ja kouristukset. Kouristusten yleisyyden on todettu suurenevan annoskoon myötä.

Yliannostuksen hoidon on oltava elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, antifibrinolyytit, aminohapot, ATC-koodi: B02AA02

Traneksaamihapolla on hemostaattinen vaikutus, sillä se estää plasmiin fibrinolyyttistä vaikutusta.

Traneksaamihappo muodostaa plasminogeenin kanssa kompleksin, jolloin traneksaamihappo on sitoutuneena plasminogeeniin tämän muuttuessa plasmiiniksi.

Traneksaamihappo-plasmiinikompleksilla on heikompi vaikutus fibriniaktiivisuuteen kuin vapaalla plasmiinilla.

In vitro -kokeissa on todettu, että suuret traneksaamihappoannokset heikentävät komplementtiaktiivisuutta.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat lapset:

Kirjallisuuskatsauksessa löydettiin 12 tutkimusta hoidon tehosta lasten sydänkirurgian yhteydessä. Tutkimuksiin osallistui 1 073 lasta, joista 631 sai traneksaamihappoa. Useimmat tutkimukset olivat lumekontrolloituja. Tutkimuspopulaatio oli heterogeeninen iän, leikkaustyyppin ja antoaikataulun suhteen. Traneksaamihapon tutkimustulokset viittaavat siihen, että hoito vähentää verenhukkaa ja verivalmisteiden tarvetta lasten sydänleikkauksissa, joissa käytetään sydän-keuhkokonetta ja joissa verenvuotoriski on suuri, etenkin, jos potilas on syanoottinen tai kyseessä on uusintaleikkaus. Laajimmin käytetty antoaikataulu vaikutti olevan seuraava:

- ensin 10 mg/kg bolus anestesian induktion jälkeen ennen ihoviiltoa
- sitten jatkuva 10 mg/kg/h infuusio tai injektio sydän-keuhkokoneen nesteeseen kyseessä olevan toimenpiteen mukaisena annoksena, joka määräytyy joko potilaan painon mukaan (annos 10 mg/kg) tai koneen nestemäärän mukaan; sydän-keuhkokonetoimenpiteen lopuksi annetaan 10 mg/kg injektio.

Tutkimusten potilasmäärä on hyvin pieni, mutta vähäiset tiedot viittaavat siihen, että jatkuva infuusio on suotuisampi vaihtoehto, sillä plasman lääkepitoisuudet pysyvät tällöin hoitotasolla koko leikkauksen ajan

Lapsilla ei ole tehty spesifistä annosvastetutkimusta eikä farmakokinetiikan tutkimusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Traneksaamihapon huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan pian lyhyen laskimoinfuusion jälkeen. Tämän jälkeen plasman lääkepitoisuudet pienenevät multieksponentiaalisesti.

Jakautuminen

Terapeuttisilla plasmapitoisuuksilla noin 3 % traneksaamihaposta sitoutuu plasman proteiineihin, nähtävästi yksinomaan plasminogeeniin. Traneksaamihappo ei sitoudu seerumin albumiiniin. Alkuvaiheen jakautumistilavuus on noin 9–12 litraa.

Traneksaamihappo läpäisee istukan. Kun 12:lle raskaana olevalle naiselle annettiin 10 mg/kg laskimoinjektio, seerumin traneksaamihappopitoisuus oli 10–53 µg/ml ja napaveren traneksaamihappopitoisuus puolestaan 4–31 µg/ml. Traneksaamihappo diffundoituu nopeasti nivelnesteeseen ja nivelkalvoon. Kun 17 potilaalle annettiin polvileikkauksen yhteydessä 10 mg/kg injektio laskimoon, nivelnesteiden lääkepitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin vastaavien seeruminäytteiden lääkepitoisuudet. Useiden muiden kudosten traneksaamihappopitoisuudet ovat vain murto-osa veren lääkepitoisuuksista (pitoisuus rintamaidossa, 1/100; pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä, 1/10; pitoisuus lasiaisessa, 1/10). Traneksaamihappoa on todettu siemennesteessä, jossa se estää fibrinolyyysiä mutta ei vaikuta siittiöiden liikkuvuuteen.

Erittyminen

Lääke erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan. Tärkein eliminaatioreitti on glomerulussuodatuksen kautta tapahtuva erittyminen virtsaan. Munuaispuhdistuma vastaa lääkkeen puhdistumaa plasmasta (110–116 ml/min). Noin 90 % traneksaamihaposta erittyy 24 tunnin kuluessa laskimoon annetusta 10 mg/kg annoksesta. Traneksaamihapon eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Erityisryhmät

Plasman lääkepitoisuudet suurenevät munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Lapsilla ei ole tehty spesifistä farmakokinetiikan tutkimusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lääkkeen on havaittu olevan epileptogeeninen, kun sitä on annettu eläinten selkäydinnesteeseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Traneksaamihappoa ei tule sekoittaa verivalmisteisiin eikä penisilliiniä sisältäviin infuusionesteisiin.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Valmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin 1 lasista valmistetut ampullit on pakattu laatikko- tai läpipainopakkaukseen, joka on edelleen pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoot

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

1 x 10 ml

5 x 10 ml

10 x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 33538

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.03.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2018