

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tranexamic acid Stragen 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektioainetta sisältää 100 mg traneksaamihappoa.

Yksi 5 millilitran ampulli injektioainetta sisältää 500 milligrammaa traneksaamihappoa.

Yksi 10 millilitran ampulli injektioainetta sisältää 1 000 milligrammaa traneksaamihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 6,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Traneksaamihappoa käytetään aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvien verenvuotojen ehkäisyyn ja hoitoon.

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 obstetrisperäiset häiriöt
- Rintakehän ja vatsan alueen leikkaukset ja muut suuret leikkaukset, kuten sydän- ja verisuonikirurgia
- Fibrinolyttisen aineen annosta johtuvan verenvuodon hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Ellei lääkäri määrää toisin, suositusannokset ovat seuraavat:

1. Paikallisen fibrinolyysin tavanomainen hoito:
500 mg (yksi 5 ml ampulli) – 1 000 mg (yksi 10 ml ampulli tai kaksi 5 ml ampullia)
traneksaamihappoa hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon (= 1 ml/min) 2–3 kertaa
vuorokaudessa
2. Yleisen fibrinolyysin tavanomainen hoito:
1 000 mg (yksi 10 ml ampulli tai kaksi 5 ml ampullia) traneksaamihappoa hitaana injektiona
laskimoon tai infuusiona (= 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/100 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

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

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 rajalliset tiedot kuvataan kohdassa 5.1.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse pienentää, ellei munuaisten vajaatoiminnasta ole näyttöä.

Antotapa

Lääkkeen saa antaa ainoastaan hitaana (enintään 1 millilitra minuutissa) injektiona tai infuusiona laskimoon (ks. Kohta 6.6).

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 fibrinolyysi-järjestelmän 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 antotapaohjeita on ehdottomasti noudatettava:

- Injektiot tai infuusiot laskimoon on annettava hyvin hitaasti (injektiona enintään 1 millilitra minuutissa)
- 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 häiriöt) on kiinnitettävä huomiota, ja hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Jos traneksaamihappoa 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 traneksaamihapon pitkäaikainen käyttö tarpeen.

Hematuria

Ylävirtatieperäiseen verivirtsaisuuteen liittyy virtsaputken tukosriski.

Tromboemboliatapahtumat

Tromboemboolian riskitekijät on otettava huomioon ennen traneksaamihapon käyttöä. Jos potilaalla on anamneesissa tromboemboliatiloja tai tromboemboliatapahtumien ilmaantuvuus on suvussa suurentunut (suuren trombofiliariskin potilaat), traneksaamihappoa saa antaa vain, jos hoidolle on vahva lääketieteellinen käyttöaihe. Ennen käyttöä on konsultoitava hemostaasiin perehtynyttä lääkäriä, 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 kerta-annos traneksaamihappoa riittää usein verenvuodon hillitsemiseen. Traneksaamihapon antoa DIK-potilaalle voidaan harkita vain, jos asianmukaiset hematologiset laboratorion palvelut 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. Trombolyytiset lääkkeet saattavat myös huonontaa lääkkeen fibrinolyysia estävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

Traneksaamihapon käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai tietoja on vähän. Vaikka eläinkokeet eivät viittaa teratogeenisuuteen, traneksaamihapon käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana varmuuden vuoksi. Rajallisissa 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. Imetys ei näin ollen ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Traneksaamihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmäluokittain.

Haittavaikutustaulukko

Ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset luetellaan yleisyysjärjestyksessä. Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyyssmääritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	- Allerginen dermatiitti
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	- Ripuli - Oksentelu - Pahoinvointi
Hermosto	Tuntematon	- Kouristukset, etenkin virheellisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Silmät	Tuntematon	- Näköhäiriöt, mm. värinäön häiriöt
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
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	- Yliherkkyysoireet, mm. anafylaksi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon 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

FI-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
ATC-koodi: B02AA02

Traneksaamihapolla on hemostaattinen vaikutus, sillä se estää plasmiinin fibrinolyyttistä vaikutusta. Traneksaamihappo muodostaa plasminogeenin kanssa kompleksin, jolloin traneksaamihappo on sitoutuneena plasminogeeniin tämän muuttuessa plasmiiniksi.

Traneksaamihappo-plasmiinikompleksilla on heikompi vaikutus fibriiniaktiivisuuteen kuin vapaalla plasmiinilla.

In vitro -kokeissa on todettu, että suuret traneksaamihappoannostukset 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 rajalliset 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, nivelnesteeseen 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 fibrinolyysiä mutta ei vaikuta siittiöiden liikkuvuuteen.

Eliminaatio

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. Transeksaamihapon eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Muut erityisryhmät

Plasman lääkepitoisuudet suurenevat munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Lapsilla ei ole tehty spesifistä farmakokinetiikan tutkimusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniiset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista sekä genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimuksista eivät ole osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Lääkkeen on havaittu olevan epileptogeeninen, kun sitä on annettu eläinten selkäydinnesteeseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tranexamic acid Stragen -valmistetta ei tule sekoittaa verivalmisteisiin eikä penisilliiniä sisältäviin infuusionesteisiin.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: injektio-/infuusioneste on vain kertakäyttöön. Käyttämätön injektioneste on hävitettävä. Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa asepteisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Säilytysolosuhteet valmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 millilitran tai 10 millilitran lasiampulli, tyyppi I.

Pakkauskoot:

Viisi ampullia, joista kukin sisältää 5 ml liuosta

Viisi ampullia, joista kukin sisältää 10 ml liuosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tranexamic acid Stragen -valmisteen voi sekoittaa elektrolyytti- ja hiilihyaattiliuosten kanssa.

Tranexamic acid Stragen -valmisteseen voidaan lisätä hepariinia.

Tranexamic acid Stragen on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
DK-3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31149

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.07.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2019