

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tranexamic Acid Orion100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 100 mg traneksaamihappoa.

Yksi 5 millilitran injektiopullo injektionestettä sisältää 500 milligrammaa traneksaamihappoa.

Yksi 10 millilitran injektiopullo injektionestettä sisältää 1000 milligrammaa traneksaamihappoa.

Yksi 50 millilitran injektiopullo injektionestettä sisältää 5000 milligrammaa traneksaamihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 6,5-8.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvat verenvuodot kuten:
 - 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
- Fibrinolyyttisen 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) – 1000 mg (yksi 10 ml ampulli tai kaksi 5 ml ampullia) traneksaamihappoa hitaana injektiona laskimoon (= 1 ml/min) 2 – 3 kertaa vuorokaudessa.

2. Yleisen fibrinolyysin tavanomainen hoito:

1000 mg (yksi 10 ml ampulli tai kaksi 5 ml 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 kreatiinipitoisuuksien mukaisesti.

| Seerumin kreatiini | | 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

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 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 antotapaohjeita 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, leikkauksen jälkeisten 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 traneksaamihappoinjektionestettä käytetään jatkuvasti pitkiä aikoja, säännölliset silmälääkärin tutkimukset (silmien tutkimukset, mm. näöntarkkuus, värinäkö, silmänpohjat, näkökenttä jne.) ovat aiheellisia. Jos patologisia silmämuutoksia, etenkin

verkkokalvosairauksia, esiintyy, lääkärin on konsultoitava erikoislääkärinä ja päätettävä tämän jälkeen tapauskohtaisesti, onko traneksaamihappoinjektionesteen pitkäaikainen käyttö tarpeen.

Hematuria

Ylävirtsatieperäiseen 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), 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 fibrinolyytijärjestelmä 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. Trombolyttiset lääkkeet saattavat myös huonontaa lääkkeen fibrinolyytiä estävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Traneksaamihapon käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi kliinistä tietoa. 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 ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmäluokittain.

Haittavaikutustaulukko

Ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset luetellaan yleisyysjärjestyksessä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisysmääritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka | Esiintymistiheys | Haittavaikutukset |
|------------------------------|-------------------|--|
| Immuunijärjestelmä | Tuntematon | Yliherkkyysoireet, mm. anafylaksi |
| 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 peroraalisen annon jälkeen. Valtimo- tai laskimotromboosi millä tahansa alueella. |
| Ruuansulatuselimistö | Yleinen | Ripuli Oksentelu Pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen kudos | Melko harvinaisen | Allerginen dermatiitti |

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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; ATC-koodi: B02AA02

Traneksaamihapolla on hemostaattinen vaikutus, sillä se estää plasmiinin fibrinolyttistä 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 traneksaamihappoannostukset heikentävät komplementtiaktiivisuutta.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat lapset:

Kirjallisuuskatsauksessa löydettiin 12 tutkimusta hoidon tehosta lasten sydänkirurgian yhteydessä. Tutkimuksiin osallistui 1073 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 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 10mg/kg) tai koneen nestemäärän mukaan; sydän-keuhkokonetoimenpiteen lopuksi annetaan 10mg/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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Plasman hoitopitoisuuksilla noin 3 % traneksaamihaposta sitoutuu plasman proteiineihin, nähtävästi yksinomaan plasminogeeniin. Traneksaamihappo ei sitoudu seerumin albumiiniin. Alkuvaiheen jakautumistilavuus on noin 9 – 12 l. Traneksaamihappo läpäisee istukan. Kun 12:lle raskaana olevalle naiselle annettiin 10 mg/kg laskimoinjektio, seerumin traneksaamihappopitoisuus oli 10 – 53 µg/ml ja napaveren traneksaamihappopitoisuus taas 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 fibrinolyysiä mutta ei vaikuta siittiöiden liikkuvuuteen.

Eliminaatio

Lääke erittyy lähinnä kanta-aineena 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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
suolahappo (pH:n säätämiseen)
injektionesteisiin käytettävä vesi
typpi (täytekaasu)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Tranexamic Acid Orion -valmistetta ei tule sekoittaa verivalmisteisiin eikä penisilliiniä sisältäviin infuusionesteisiin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu valmiste on käytettävä välittömästi. Mahdollinen käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.

Sekoitettu liuos:

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 millilitran, 10 millilitran tai 50 millilitran läpinäkyvä lasinen injektiopullo, tyyppi I, bromobutyyylitulppa ja alumiinikorkki.

Pakkauskoot:

5 x 5 ml injektiopullo
10 x 5 ml injektiopullo

5 x 10 ml injektiopullo
10 x 10 ml injektiopullo

1 x 50 ml injektiopullo
5 x 50 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittämisohjeet:

Ei erityisvaatimuksia.

Muut ohjeet:

Injektioneste voidaan sekoittaa sekä 0,9 % natriumkloridia että 5 % glukoosia sisältäviin infuusionesteisiin tai Ringerin liuokseen.

Sekoitusuhteet infuusionesteisiin ovat:

1 g ad 100 ml

2 g ad 100 ml

Valmistetta ei saa käyttää, jos sen ulkonäkö on muuttunut tai siinä havaitaan partikkeleita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32717

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2016