

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
- fibrinolyttisen 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 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

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, leikkauksen jälkeisten 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

Ylävirtsatieperäiseen 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 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 lyysis aika, 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 laboratorionpalvelut 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 trombinuodostuksen riski, kuten estrogeeneja käytettäessäkin. Trombolyytiset 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 ($\leq 1/10$), yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	- Yliherkkyysoireet, 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 kudος	Melko harvinainen	- Allerginen dermatiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 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 traneksaamihappoannokset heikentävät komplementtiaktiivisuutta.

Pediatriiset 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, 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.

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 puolintumisaika 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 / 24.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Tranexamic acid Accord 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är tranexamsyra.

Varje 5 ml lösning innehåller 500 mg tranexamsyra.

Varje 10 ml lösning innehåller 1 000 mg tranexamsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

En klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prevention och behandling av blödningar orsakade av generell eller lokal fibrinolys hos vuxna och barn över 1 år.

Specifika indikationer inkluderar:

- Blödning orsakad av generell eller lokal fibrinolys, t.ex.:
 - Menorragi och metrorragi
 - Gastrointestinal blödning
 - Blödningstillstånd i urinvägarna i samband med prostataoperation eller kirurgiska ingrepp som påverkar urinvägarna
- Öron-, näs-, halsoperation (adenoidektomi, tonsillektomi och tandextraktion)
- Gynekologisk operation eller sjukdomstillstånd med obstetriskt ursprung
- Torax- och bukoperation samt andra större kirurgiska ingrepp i t.ex. hjärta/kärl
- Hantering av blödning orsakad av administrering av ett fibrinolytiskt medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Såvida inte annat förskrivs rekommenderas följande doser:

1. Standardbehandling av lokal fibrinolys:

0,5 g (1 ampull à 5 ml) till 1 g (1 ampull à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion (= 1 ml/minut) 2-3 gånger dagligen.

2. Standardbehandling av generell fibrinolys:

1 g (1 ampull à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion (= 1 ml/minut) var 6:e till 8:e timme, motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Vid njursvikt som medför en risk för ackumulering är användning av tranexamsyra kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). För patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ska dosen av tranexamsyra reduceras med hänsyn till serumkreatininnivån:

Serumkreatinin		Intravenös dos	Administrering
µmol/l	mg/10 ml		
120 till 249	1,35 till 2,82	10 mg/kg kroppsvikt	Var 12:e timme
250 till 500	2,82 till 5,65	10 mg/kg kroppsvikt	Var 24:e timme
>500	>5,65	5 mg/kg kroppsvikt	Var 24:e timme

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

För nuvarande godkända indikationer som beskrivs i avsnitt 4.1 är dosen för barn från 1 år i området 20 mg/kg/dag. Uppgifter om effekt, dosering och säkerhet för dessa indikationer är emellertid begränsade.

Effekt, dosering och säkerhet av tranexamsyra till barn som genomgår hjärtkirurgi har inte fastställts. Tillgänglig information är begränsad och finns i avsnitt 5.1.

Äldre:

Ingen dosreducering behövs, såvida det inte finns tecken på njursvikt.

Administreringssätt

Administrering är begränsad till långsam intravenös injektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut venös eller arteriell trombos (se avsnitt 4.4).

Fibrinolytiska tillstånd efter konsumtionskoagulopati (disseminerad intravasal koagulation) med undantag för de som har en dominant aktivering av det fibrinolytiska systemet med akut svår blödning (se avsnitt 4.4).

Gravt nedsatt njurfunktion (risk för ackumulering).

Kramper i anamnesen.

Intratekal och intraventrikulär injektion, intracerebral applikation (risk för cerebralt ödem och kramper).

4.4 Varningar och försiktighet

Indikationerna och administreringssättet ovan ska följas strikt:

- Intravenösa injektioner ska ges mycket långsamt
- Tranexamsyra ska inte ges intramuskulärt

Kramper

Fall av kramper har rapporterats i samband med tranexamsyrabehandling. Vid kranskärtskirurgi (CABG) rapporterades de flesta fallen efter en intravenös injektion av tranexamsyra i hög dos. Vid användning av de rekommenderade lägre doserna av tranexamsyra var förekomsten av postoperativa anfall densamma som hos obehandlade patienter.

Synstörningar

Uppmärksamhet ska riktas mot eventuella synstörningar inklusive nedsatt syn, dimsyn, nedsatt färgseende och vid behov ska behandlingen sättas ut. Vid kontinuerlig långtidsanvändning av tranexamsyra injektionsvätska, lösning, är regelbundna oftalmologiska undersökningar (ögonundersökningar inklusive synskärpa, färgseende, ögonbotten, synfält etc.) indicerade. Vid patologiska oftalmiska förändringar, i synnerhet sjukdomar i näthinnan, måste läkaren för varje enskilt fall besluta, i samråd med specialist, om det är nödvändigt att långtidsbehandla med tranexamsyra injektionsvätska, lösning.

Hematuri

Vid hematuri från de övre urinvägarna, finns det en risk för uretral obstruktion.

Tromboemboliska händelser

Risikfaktorerna för tromboembolisk sjukdom ska beaktas innan tranexamsyra används. Hos patienter med tromboemboliska sjukdomar i anamnesen eller hos patienter med ökad familjär förekomst av tromboemboliska händelser (patienter med hög risk för trombofili) ska tranexamsyra injektionsvätska, lösning endast administreras om det finns en stark medicinsk indikation och efter samråd med en läkare med erfarenhet av hemostas och under noggrann medicinsk övervakning (se avsnitt 4.3).

Tranexamsyra ska ges med försiktighet till patienter som använder p-piller på grund av den ökade risken för blodproppar (se avsnitt 4.5).

Disseminerad intravasal koagulation

Patienter med disseminerad intravasal koagulation (DIC) ska i de flesta fall inte behandlas med tranexamsyra (se avsnitt 4.3). Om tranexamsyra ges måste det begränsas till de som har en dominant aktivering i det fibrinolytiska systemet med akut svår blödning. Den hematologiska profilen karakteriseras ungefär enligt följande: minskad lys-tid för euglobulintromben; förlängd protrombintid; minskade plasmanivåer av fibrinogen, faktor V och VIII, plasminogen-fibrinolysin och alfa-2 makroglobulin; normala plasmanivåer av P och P-komplex; dvs. faktor II (protrombin), VIII och X; ökade plasmanivåer av degenererade fibrinogenprodukter; normalt trombocytantal. Det som nämns ovan förutsätter att den bakomliggande sjukdomen inte själv ändrar de olika beståndsdelarna i denna profil. I sådana akuta fall räcker det ofta med en engångsdos om 1 g tranexamsyra för att få kontroll över blödningen. Administrering av tranexamsyra vid DIC ska endast övervägas när lämpliga hematologiska laboratoriefaciliteter och kompetens finns tillgängligt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts. Samtidig behandling med antikoagulantia måste ske under noggrann övervakning av en läkare med erfarenhet inom detta område. Läkemedel som påverkar hemostas ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med tranexamsyra. Det finns en teoretisk risk för ökad blodproppsbildning, såsom vid östrogenbehandling. Alternativt kan läkemedlets antifibrinolytiska effekt motverkas av trombolytiska läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av tranexamsyra hos gravida kvinnor.

Även om djurstudier inte tyder på några teratogena effekter rekommenderas inte tranexamsyra under den första trimestern som en försiktighetsåtgärd.

Begränsade kliniska data om användningen av tranexamsyra vid olika kliniska blödningstillstånd under andra och tredje trimestern har inte identifierat några skadliga effekter på foster. Tranexamsyra ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger de eventuella riskerna.

Amning

Tranexamsyra utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas därför inte.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om hur tranexamsyra påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats från kliniska studier och efter godkännande för försäljning listas nedan efter organsystem.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningarna presenteras i tabellen nedan. Biverkningarna är listade efter MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade efter frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\leq 1/10$), vanliga ($\leq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\leq 1/1000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Kramper, i synnerhet vid felaktig användning (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar inklusive nedsatt färgseende
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Sjukdomskänsla med hypotoni, med eller utan medvetandeförlust (vanligen efter en alltför snabb intravenös injektion, sällan efter oral administrering) Arteriell eller venös embolism på något ställe
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré Kräkningar Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Allergisk dermatit

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Tecken och symptom kan inkludera yrsel, huvudvärk, hypotoni och kramper. Det har visats att kramper tenderar att uppträda i högre frekvens vid ökad dos.

Understödjande behandling bör ges vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, Fibrinolyshämmande medel, Aminosyror

ATC-kod: B02AA02

Tranexamsyra utövar en blödningshämmande effekt på plasmins fibrinolytiska egenskaper.

Plasminogen bildas genom ett komplex där tranexamsyra ingår, tranexamsyra är kopplat till plasminogen när det omvandlas till plasmin.

Aktiviteten av tranexamsyra-plasmin-komplexet på fibrins aktivitet är lägre än aktiviteten från enbart fritt plasmin.

In vitro-studier har visat att höga doser av tranexamsyra minskar aktiviteten av komplexet.

Pediatrik population

Hos barn över 1 år:

En litteraturgenomgång identifierade 12 effektstudier för pediatrika hjärtoperationer som inkluderade 1 073 barn varav 631 hade fått tranexamsyra. De flesta var placebokontrollerade. Den undersökta populationen var heterogen i fråga om ålder, operationstyp och doseringsschema. Resultaten från studierna med tranexamsyra tyder på reducerad blodförlust och reducerat behov av blod vid hjärtoperation på barn under kardiopulmonal bypass (CPB) där det finns en hög risk för blödning, särskilt hos cyanotiska patienter eller patienter som genomgår upprepad operation. Det mest använda doseringsschemat syntes vara enligt följande:

- En första bolusdos om 10 mg/kg efter insättandet av anestesi och före hudsnittet.
- Kontinuerlig infusion om 10 mg/kg/timme eller injektion i den grundläggande CPB-pumpen med en dos som anpassats vid CPB-proceduren, antingen med hänsyn till patientens vikt med en dos om 10 mg/kg eller till grundvolymen i CPB-pumpen, den sista injektionen om 10 mg/kg i slutet av CPB.

Även om studien utfördes på mycket få patienter tyder de begränsade data som finns på att kontinuerlig infusion är att föredra, eftersom den terapeutiska plasmakoncentrationen då skulle upprätthållas under hela operationen.

Ingen specifik studie av dos-effekt eller av farmakokinetiken har utförts på barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer av tranexamsyra erhålls snabbt efter en kort intravenös infusion, varefter plasmakoncentrationerna minskar på ett multiexponentiellt sätt.

Distribution

Plasmaproteinbindning för tranexamsyra är cirka 3 % vid terapeutiska plasmanivåer och tycks helt förklaras av dess bindning till plasminogen. Tranexamsyra binder inte till serumalbumin. Den initiala distributionsvolymen är 9-12 liter.

Tranexamsyra passerar placenta. Efter administrering av en intravenös injektion om 10 mg/kg till 12 gravida kvinnor uppgick koncentrationen av tranexamsyra i serum till mellan 10 och 53 µg/ml, medan den i blod från navelsträngen uppgick till mellan 4 och 31 µg/ml. Tranexamsyra diffunderar snabbt in i ledvätska och ledhinna. Efter administrering av en intravenös injektion om 10 mg/kg till 17 patienter som genomgick knäoperation liknade koncentrationerna i ledvätskorna de som ses i motsvarande serumprover. Koncentrationen av tranexamsyra i ett antal andra vävnader är en bråkdel av den som observerades i blod (bröstmjolk en hundradel, cerebrospinalvätska en tiondel, kammarvatten en tiondel). Tranexamsyra har upptäckts i sperma där den hämmar den fibrinolytiska aktiviteten, dock utan att påverka spermamigrationen.

Utsöndring

Utsöndras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i urinen. Urinutsöndring via glomerulär filtration är den huvudsakliga elimineringsvägen. Njurclearance motsvarar plasmaclearance (110-116 ml/minut). Utsöndringen av tranexamsyra är cirka 90 % inom de första 24 timmarna efter en intravenös administrering av 10 mg/kg kroppsvikt. Tranexamsyras elimineringshalveringstid är cirka 3 timmar.

Särskilda populationer

Plasmakoncentrationerna ökar hos patienter med njursvikt.

Ingen specifik farmakokinetisk studie har genomförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Epileptogen aktivitet har observerats hos djur vid intratekal användning av tranexamsyra.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Tranexamic acid Accord får inte blandas med blod för transfusion eller med injektionsvätskor som innehåller penicillin.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Produkten ska användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I-glas är förpackade i en brickförpackning eller blisterförpackning som är förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlekar

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

1 x 10 ml

5 x 10 ml

10 x 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 33538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

09.03.2017 / 24.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022