

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektioestettä sisältää 100 mg traneksaamihappoa.

Yksi 5 millilitran ampulli injektioestettä sisältää 500 milligrammaa traneksaamihappoa.

Yksi 10 millilitran ampulli injektioestettä 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 kreatiini		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 selkädinnesteeseen 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 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-, fibrinolyysiini- 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 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. Yleisyysmääritelmät 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 kudosis	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

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

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 fibriniaktiivisuuteen kuin vapaalla plasmiinilla.

In vitro -kokeissa on todettu, että suuret traneksaamihappoannostukset heikentävät komplemmenttiaktiivisuutta.

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 Farmakokineetiikka

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. Traneksaamihapon eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Muut erityisryhmät

Plasman lääkepitoisuudet suurenevät 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 Kestoaika

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:tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Säilytysolosuhteet valmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (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 hiilihydraattiliuosten 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
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tranexamic acid Stragen 100 mg/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg tranexamsyra.

En ampull med 5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 500 mg tranexamsyra.

En ampull med 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1000 mg tranexamsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde mellan 6,5–7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tranexamsyra är indikerat för vuxna och barn över 1 år för prevention och behandling av blödning som orsakats av generell eller lokal fibrinolys.

Specifika indikationer inkluderar:

- Blödning som orsakats av generell eller lokal fibrinolys, till exempel:
 - Menorragi och metrorragi,
 - Gastrointestinal blödning,
 - Blödningstillstånd i urinvägarna i samband med prostataoperation eller kirurgiska ingrepp som påverkar urinvägarna,
- Öron-, näs- eller halsoperation (adenoidektomi, tonsillektomi, tandextraktion),
- Gynekologisk operation eller sjukdomstillstånd med obstetriskt ursprung,
- Torax- eller bukoperation samt andra större kirurgiska ingrepp, till exempel i hjärta/kärl,
- Hantering av blödning som orsakats 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:
500 mg (1 ampull á 5 ml) till 1000 mg (1 ampull á 10 ml eller 2 ampuller á 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion eller infusion (= 1 ml/minut) 2–3 gånger dagligen.
2. Standardbehandling av generell fibrinolys:
1000 mg (1 ampull á 10 ml eller 2 ampuller á 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion eller infusion (= 1 ml/minut) var 6:e till 8:e timme, motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt (KV).

Nedsatt njurfunktion

Vid njursvikt som medför en risk för ackumulering är användning av tranexamsyra kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). För patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ska

dosen av tranexamsyra reduceras med hänsyn till serumkreatininnivån:

Serumkreatinin		Intravenös dos	Administrering
µmol/L	mg/100 ml		
120 till 249	1,35 till 2,82	10 mg/kg KV	Var 12:e timme
250 till 500	2,82 till 5,65	10 mg/kg KV	Var 24:e timme
> 500	> 5,65	5 mg/kg KV	Var 24:e timme

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Dosen för barn från 1 år är i området 20 mg/kg/dag, för de nuvarande godkända indikationer som beskrivs i avsnitt 4.1. Uppgifter om effekt, dosering och säkerhet för dessa indikationer är emellertid begränsade. Effekt, dosering och säkerhet för tranexamsyra till barn som genomgår hjärtkirurgi har inte fastställts. Tillgängliga data är begränsade och beskrivs i avsnitt 5.1.

Äldre

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

Administreringssätt

Administrering får endast ske genom långsam intravenös injektion eller infusion (se avsnitt 6.6) om maximalt 1 ml per minut.

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, med undantag för de som har en dominant aktivering av det fibrinolytiska systemet med akut svår blödning (se avsnitt 4.4)
- Gravy nedsatt njurfunktion (risk för ackumulation)
- Konvulsioner i anamnesen
- Intratekal och intraventrikulär injektion, intracerebral applikation (risk för cerebralt ödem och konvulsioner).

4.4 Varningar och försiktighet

Indikationerna och instruktionerna om administreringssätt ovan måste följas strikt:

- Intravenösa injektioner eller infusioner ska ges mycket långsamt (maximalt 1 ml per minut för injektioner)
- Tranexamsyra ska inte ges intramuskulärt.

Konvulsioner

Fall av konvulsioner har rapporterats i samband med tranexamsyrabehandling. Vid kranskärlskirurgi (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

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

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 och hos patienter med ökad familjär förekomst av tromboemboliska händelser (patienter med hög risk för trombofili) ska tranexamsyra endast ges då en stark medicinsk indikation finns, efter samråd med en läkare med erfarenhet inom hemostas och under strikt medicinsk övervakning (se avsnitt 4.3).

Tranexamsyra ska ges med försiktighet till patienter som använder perorala antikonceptionsmedel, 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 en 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 lämplig kompetens finns tillgänglig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts. Samtidig behandling med antikoagulantia måste ske under strikt 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

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet:

Det finns inga eller begränsade data vad gäller användning av tranexamsyra hos gravida kvinnor. Även om djurstudier inte tyder på några teratogena effekter rekommenderas därför inte tranexamsyra under den första trimestern som en försiktighetsåtgärd.

Det finns begränsade kliniska data om användningen av tranexamsyra vid olika kliniska blödningstillstånd under andra och tredje trimestern, där man 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 modersmjölk. Amning rekommenderas därför inte.

Fertilitet:

Kliniska data saknas om effekterna av tranexamsyra på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats från kliniska studier och efter marknadsföring listas nedan enligt organsystemklass.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningarna presenteras i tabellen nedan. Biverkningarna är listade efter MedDRA-organsystemklass. Inom varje organsystem är biverkningarna rangordnade efter frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna rangordnade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	- Allergisk dermatit
Magtarmkanalen	Vanliga	- Diarré - Kräkningar - Illamående
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	- Konvulsioner, 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 följande en alltför snabb intravenös injektion, sällsynt efter oral administrering) - Arteriell eller venös embolism på något ställe
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	- Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi

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 till

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 konvulsioner. Det har visats att konvulsioner tenderar att uppträda i högre frekvens vid ökad dos.

Understödjande behandling bör ges vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihemorragika, antifibrinolytiska läkemedel, ATC-kod: B02AA02

Tranexamsyra utövar en blödningshämmande effekt genom att hämma de fibrinolytiska egenskaperna hos plasmin. 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 äldre än 1 år

En litteraturgenomgång identifierade 12 effektstudier för pediatrika hjärtoperationer som inkluderade totalt 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 blodprodukter vid hjärtoperation på barn under kardiopulmonell bypass (CPB) där det finns en hög risk för blödning, särskilt hos cyanotiska patienter eller patienter som genomgår upprepad operation. Det mest använda doseringsschemat föreföll vara 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 i slutet av CPB-doseringen.

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 cirka 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 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 (bröstmjölk: en hundraedel, cerebrospinalvätska en: tiondel, kammarvatten: en tiondel). Tranexamsyra har upptäckts i sperma där det 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. Njureclearance 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. Elimineringshalveringstiden för tranexamsyra är cirka 3 timmar.

Övriga särskilda populationer

Plasmakoncentrationerna ökar hos patienter med njursvikt.

Ingen specifik farmakokinetisk studie har genomförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Tranexamic acid Stragen får inte blandas med blod för transfusion eller med infusionsvätskor som innehåller penicillin.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 3 år

Efter första öppnandet: Denna injektions-/infusionsvätska, lösning är endast avsedd för engångsbruk.

Oanvänd lösning måste kasseras.

Kemisk-fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om användning inte sker omgående är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan användning användarens ansvar, och produkten ska normalt inte förvaras i mer än 24 timmar vid 2–8 °C såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för öppnad produkt finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller, typ I, med 5 ml eller 10 ml

Förpackningsstorlekar:

5 ampuller med vardera 5 ml lösning

5 ampuller med vardera 10 ml lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tranexamic acid Stragen kan blandas med elektrolytlösningar och kolhydratlösningar. Heparin kan tillsättas till Tranexamic acid Stragen.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31149

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04.07.2014

Datum för förnyat godkännande: 13.03.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.07.2021