

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tranexkabi 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 10 mg traneksaamihappoa.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää 500 mg traneksaamihappoa.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 1 000 mg traneksaamihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 2,8 mg natriumia.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää 137,7 mg natriumia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 275,4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (infuusioneste).

Kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 6,5–8,0

Osmolaliteetti: 270–330 mOsmol/kg

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:
 - o runsaat kuukautiset tai metrorragia
 - o ruoansulatuskanavan verenvuoto
 - o 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:

- Paikallisen fibrinolyysin tavanomainen hoito: 0,5 g (yksi 50 ml:n pullo) – 1 g (yksi 100 ml:n pullo tai kaksi 50 ml:n pulloa) traneksaamihappoa hitaana infuusiona laskimoon (= 10 ml/min) 2–3 kertaa vuorokaudessa
- Yleisen fibrinolyysin tavanomainen hoito: 1 g (yksi 100 ml:n pullo tai kaksi 50 ml:n pulloa) traneksaamihappoa hitaana infuusiona laskimoon (= 10 ml/min) 6–8 tunnin välein, siten että määrä vastaa 15 mg/kg (painokilo).

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 mikromol/l	mg/10 ml	Annos laskimoon	Anto
120–249	1,35–2,82	10 mg/painokg	12 tunnin välein
250–500	2,82–5,65	10 mg/painokg	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

Laskimoon.

Lääkkeen saa antaa ainoastaan hitaana (enintään 10 millilitraa minuutissa) 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 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:

- infusiot laskimoon on annettava hyvin hitaasti (enintään 10 millilitraa 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

Ylävirtsatieperäiseen verivirtsaisuuteen liittyy virtsaputken tukosriski.

Tromboemboliatapahtumat

Tromboembolian 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-, fibrinolyysi- ja alfa-2-makroglobuliinipitoisuudet, normaalit plasman P- ja P-kompleksipitoisuudet (ts. tekijät II [protrombiini], VIII ja X), suurentuneet fibrinogeenin hajoamistuotteiden pitoisuudet plasmassa ja normaali trombosyyttiarvo. Nämä tiedot perustuvat oletukseen, että perussairaus ei itsessään vaikuta kyseisiin arvoihin. Tällaisissa akuuteissa tapauksissa 1 g:n kerta-annos traneksaamihappoa riittää usein verenvuodon hillitsemiseen. Traneksaamihapon antoa DIK-potilaalle voidaan harkita vain, jos asianmukaiset hematologiset laboratoriopalvelut ja riittävä asiantuntemus ovat saatavilla.

Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 137,7 mg natriumia per 50 ml:n pullo, mikä vastaa 6,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 275,4 mg natriumia per 100 ml:n pullo, mikä vastaa 13,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 fibrinolyysiä estävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

Traneksaamihapon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. 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 ihmisillä äidinmaitoon. Imetys ei näin ollen ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Traneksaamihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa 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. Yleisyyismääritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
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 suun kautta antamisen jälkeen) Valtimo- tai laskimotromboosi millä tahansa alueella
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahointivointi

Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Allerginen dermatiitti
--------------------------	-------------------	------------------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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, 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 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 mikrog/ml ja napaveren traneksaamihappopitoisuus puolestaan 4–31 mikrog/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 aivoselkäydinnesteessä: 1/10; pitoisuus lasiaisessa: 1/10). Traneksaamihappoa on todettu siemennesteessä, jossa se estää fibrinolyysia, 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.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman lääkepitoisuudet suurenevat potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ei ole tehty spesifistä farmakokinetiikan tutkimusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei pidä sekoittaa verensiirtona annettaviin verivalmisteisiin eikä penisilliiniä sisältäviin liuoksiin.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Infuusioneste, liuos, on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Muussa tapauksessa käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Infuusioneste, liuos, toimitetaan KabiPac-polyeteenipulloissa. Primaaripakkaus on suljettu kumilevyillä varustetulla korkilla, jonka läpi voidaan viedä neula tai kanyyli. Pakkauksessa on 10, 20, 40 tai 50 pulloa. Yhdessä pullossa on 50 ml tai 100 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tranexkabi on tarkoitettu vain kertakäyttöön: käyttämätön liuos on hävitettävä. Ennen antoa on tarkistettava silmämääräisesti, että liuos on kirkasta ja väritöntä. Jos liuoksessa on näkyviä hiukkasia, sitä ei saa käyttää.

Tranexkabi-infuusioneste voidaan sekoittaa useimpien infuusionesteiden kanssa. Näitä ovat esimerkiksi elektrolyyttiliuokset, hiilihydraattiliuokset, aminohappoliuokset ja dekstraaniliuokset. Tranexkabi-infuusionesteeseen voi lisätä hepariinia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

41938

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tranexkabi 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg tranexamsyra.

Varje 50 ml flaska innehåller 500 mg tranexamsyra.

Varje 100 ml flaska innehåller 1 000 mg tranexamsyra.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 2,8 mg natrium.

Varje 50 ml flaska innehåller 137,7 mg natrium.

Varje 100 ml flaska innehåller 275,4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion).

Klar och färglös infusionsvätska, lösning, fri från synliga partiklar.

pH: 6,5-8,0

Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tranexamsyra är indikerad för vuxna och barn över ett år för prevention och behandling av blödningar orsakade av generell eller lokal fibrinolys.

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:

- Standardbehandling av lokal fibrinolys:
0,5 g (1 flaska à 50 ml) till 1 g (1 flaska à 100 ml eller 2 flaskor à 50 ml) tranexamsyra genom

långsam intravenös infusion (= 10 ml/minut) 2-3 gånger dagligen.

- Standardbehandling av generell fibrinolys:
1 g (1 flaska à 100 ml eller 2 flaskor à 50 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös infusion (= 1 ml/minut) var 6-8:e timme, motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt.

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 mildt till måttligt nedsatt njurfunktion ska dosen av tranexamsyra reduceras med hänsyn till serumkreatininnivån:

Serumkreatinin micromol/l	mg/10 ml	Intravenös dos	Administering
120–249	1,35–2,82	10 mg/kg kroppsvikt	Var 12:e timme
250–500	2,82–5,65	10 mg/kg kroppsvikt	Var 24:e timme

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för 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. Tillgängliga data är begränsade och beskrivs i avsnitt 5.1.

Äldre

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

Administreringssätt

För intravenös användning-

Administreringen måste strikt ske genom långsam intravenös infusion (se avsnitt 6.6) på maximalt 10 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).
- Svårt nedsatt njurfunktion (risk för ackumulation).
- Konvulsioner i anamnesen.
- Intratekal och intraventrikulär injektion samt intracerebral applikation (risk för cerebralt ödem, konvulsioner och dödsfall).

4.4 Varningar och försiktighet

Indikationerna och administreringssättet ovan ska följas strikt:

- Intravenösa infusioner ska ges mycket långsamt (maximalt 10 ml per minut).
- Tranexamsyra får inte ges intramuskulärt.

Konvulsioner

Fall av konvulsioner har rapporterats i samband med tranexamsyrabehandling. Vid kranskärlskirurgi (CABG) rapporterades de flesta fallen efter en intravenös (IV) 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, 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.

Hematuri

Vid hematuri från de övre urinvägarna finns det en risk för urinvägshinder i de nedre delarna av urinvägarna.

Tromboemboliska händelser

Risikfaktorer 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 endast ges då en stark medicinsk indikation finns, i samråd med en läkare med erfarenhet inom hemostas och under strikt medicinsk övervakning (se avsnitt 4.3).

Tranexamsyra ska administreras med försiktighet till patienter som använder perorala preventivmedel på grund av den ökade risken för trombos (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.

Försiktighetsåtgärder avseende hjälpmännen

Detta läkemedel innehåller 137,7 mg natrium per 50 ml flaska, motsvarande 6,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 275,4 mg natrium per 100 ml flaska, motsvarande 13,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel 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

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

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats från kliniska studier och efter marknadsföring listas nedan efter 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 presenterade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi
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
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 till (se detaljer nedan).

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: 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 äldre än 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 mikrogram/ml, medan den i blod från navelsträngen uppgick till mellan 4 och 31 mikrogram/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.

Eliminering

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.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna ökar hos patienter med njursvikt.

Pediatrisk population

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

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med blod för transfusion eller med infusionsvätskor som innehåller penicillin.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Denna infusionsvätska, lösning är endast avsedd för engångsbruk. Oanvänd lösning måste kasseras.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om användning inte sker omgående är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för öppnad produkt finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Infusionsvätskan, lösning tillhandahålls i polyetylenflaskor (KabiPac), primärförpackningen är förseglad med ett lock med gummiskiva som möjliggör införande av nål eller spike, med 50 ml eller 100 ml i förpackningar à 10, 20, 40 eller 50 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tranexkabi är endast avsett för engångsbruk, ej använd lösning ska kasseras.
Lösningen bör inspekteras visuellt före administrering för att säkerställa att det är en klar och färglös lösning. Den ska inte användas om det finns synliga partiklar.

Tranexkabi kan blandas med de flesta infusionslösningar som elektrolytlösningar, kolhydratlösningar, aminosyralösningar och dextranlösningar.
Heparin kan tillsättas till Tranexkabi infusionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41938

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.12.2023