

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Traneksamatna kiselina Alpha-Medical 100 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 100 mg traneksamatne kiseline.

Jedna ampula s 5 ml otopine sadrži 500 mg traneksamatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica PH vrijednosti od 6,5 do 8,0.

Osmolalnost: između 600 i 700 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција i liječenje krvarenja zbog opće i lokalne fibrinolize u odraslih i djece starije od jedne godine.

Specifične indikacije uključuju:

Krvarenje uzrokovano generaliziranom ili lokaliziranom fibrinolizom kao što su:

- Menoragija i metroragija,
- Gastrointestinalno krvarenje,
- Hemoragični urinarni poremećaji, operacije prostate ili operativnih zahvata urinarnog trakta,
- Operacija uha, grla ili nosa (adenoidektomija, tonzilektomija, ekstrakcije zuba),
- Ginekološke operacije ili poremećaji vezani uz porod,
- Torakalna i abdominalna kirurgija i drugi veći kirurški zahvati kao što su kardiovaskularne operacije,
- Liječenje krvarenja zbog primjene lijeka s fibrinolitičkim djelovanjem.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuju se slijedeće doze.

1. Standardno liječenje lokalne fibrinolize

0.5 g (1 ampula od 5 mL) do 1 g (2 ampule od 5 mL) traneksamatne kiseline sporom venskom injekcijom (= 1 ml/minuta) dva do tri puta na dan.

2. Standardno liječenje generalizirane fibrinolize

1 g (2 ampule od 5 mL) traneksamatne kiseline sporom venskom injekcijom (= 1 ml/minuta) svakih 6 do 8 sati, što odgovara 15 mg/kg tjelesne mase.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U zatajenju bubrega koje može dovesti do nakupljanja lijeka, uporaba traneksamatne kiseline je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, doziranje traneksamatne kiseline mora se smanjiti u skladu sa serumskim razinama kreatinina:

Serumski kreatinin		i.v. doza	Primjena
μmol/L	mg/ 10 mL		
120 do 249	1.35 do 2.82	10 mg/kg tjelesne težine	Svakih 12 sati
250 do 500	2.82 do 5.65	10 mg/kg tjelesne težine	Svakih 24 sata
>500	>5.65	5 mg/kg tjelesne težine	Svakih 24 sata

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze

Pedijatrijska populacija

Za djecu stariju od 1 godine, u odobrenim indikacijama navedenim u dijelu 4.1, dozira se oko 20 mg/kg/dan. Ipak, podaci o učinkovitosti, doziranju i sigurnosti za ove indikacije su ograničeni.

Učinkovitost, doziranje i sigurnost traneksamatne kiseline u djece kojoj je potrebna operacija srca nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci su ograničeni i dostupni u dijelu 5.1.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze osim ako postoji dokaz o oštećenju bubrega.

Način primjene

Primjena je strogo ograničena na **sporu intravensku injekciju**.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Akutna venska ili arterijska tromboza (vidjeti dio 4.4)
- Fibrinolitička stanja nakon potrošne koagulopatije osim u slučajevima predominantne aktivacije fibrinolitičkog sustava kod teškog akutnog krvarenja (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje bubrega (rizik od akumulacije lijeka)
- Anamneza konvulzija
- Intratekalna i intraventrikularna injekcija, intracerebralna primjena (rizik moždanog edema i konvulzija).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Indikacije i način primjene moraju se strogo slijediti:

- Intravenske injekcije moraju se davati vrlo sporo
- Traneksamatna kiselina – otopina za injekciju ne smije se primjenjivati intramuskularno.

Konvulzije

Slučajevi konvulzija opisani su u vezi s liječenjem traneksamatnom kiselinom. U operacijama ugradnje srčane prenosnice (coronary artery bypass graft - CABG), najveći broj ovih slučajeva prijavljen je nakon intravenske (i.v.) injekcije traneksamatne kiseline u visokim dozama. S uporabom preporučenih nižih doza traneksamatne kiseline, incidencija postoperativnih epileptičkih napadaja bila je jednaka kao i u neliječenih bolesnika.

Poremećaji vida

Mora se obratiti pažnja na moguće poremećaje vida koji uključuju slabiji vid, zamućeni vid, slabiji vid za boje te ako je neophodno, liječenje je potrebno prekinuti. Kod dugotrajne kontinuirane primjene traneksamatne kiseline indicirani su redoviti oftalmološki pregledi (pregledi očiju uključujući vidnu oštrinu, vid u boji, fundus, vidno polje itd.). Kod patoloških promjena na očima, osobito bolesti mrežnice, liječnik nakon konzultacije sa specijalistom mora odlučiti o potrebni dugoročne uporabe otopine traneksamatne kiseline u svakom individualnom slučaju.

Hematurija

U slučaju hematurije iz gornjeg dijela urinarnog trakta, postoji opasnost od uretralne opstrukcije.

Tromboembolički događaji

Rizični čimbenici za nastanak tromboembolijske bolesti moraju se razmotriti prije početka liječenja traneksamatnom kiselinom. U bolesnika koji u anamnezi imaju tromboembolijske bolesti ili u onih s povišenom incidencijom tromboembolijskih događaja u obiteljskoj anamnezi (bolesnici s visokim rizikom trombofilije), otopina traneksamatne kiseline smije se primjenjivati samo ako postoji snažna medicinska indikacija nakon konzultacije s liječnikom iskusnim u primjeni hemostaze te pod strogim liječničkim nadzorom (vidjeti dio 4.3).

Traneksamatna kiselina mora se primjenjivati oprezno u bolesnika koji uzimaju oralne kontraceptive zbog povišenog rizika tromboze (vidjeti dio 4.5).

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Bolesnici s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) u najvećem broju slučajeva ne smiju se liječiti traneksamatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3). Ukoliko se traneksamatna kiselina primijeni, to mora biti ograničeno na one bolesnike u kojih je prisutna predominantna aktivacija fibrinolitičkog sustava s akutnim teškim krvarenjem. Hematološki profil karakteristično izgleda kako slijedi: sniženo vrijeme lize ugrušaka euglobulina; produljeno protrombinsko vrijeme, snižene razine fibrinogena u plazmi, faktora V i VIII, plazminogen fibrinolizina i alfa-2 makroglobulina; normalne plazmatske razine P i P kompleksa; tj. faktora II (protrombina), VIII i X; povišene plazmatske razine raspadnih produkata fibrinogena; normalan broj trombocita. Prije navedeno pretpostavlja da uzročna bolest sama po sebi nema učinak na različite elemente ovog profila. U ovakvim akutnim situacijama, pojedinačna doza od 1 g traneksamatne kiseline često je dostatna u kontroli krvarenja. Primjena traneksamatne kiseline u DIK-u smije se razmotriti samo u slučajevima kada su na raspolaganju usluge i znanje odgovarajućeg hematološkog laboratorija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Istovremena primjena s antikoagulantima mora se odvijati pod strogim nadzorom liječnika iskusnoga u ovom području. Medicinski proizvodi s učinkom na hemostazu moraju se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju traneksamatnu kiselinu. Postoji

teoretski rizik pojačane sklonosti stvaranju tromba, kao što je slučaj kod estrogena. Alternativno, bilo koji antifibrinolitički učinak lijeka može biti antagoniziran trombolitičkim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi moraju tijekom liječenja koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Trudnoća

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni traneksamatne kiseline u trudnica. Stoga, iako ispitivanja na životinjama ne sugeriraju postojanje teratogenih učinaka, a zbog mjera predostrožnosti, ne preporuča se uporaba traneksamatne kiseline tijekom prvog trimestra trudnoće.

Ograničeni klinički podaci o uporbama traneksamatne kiseline u različitim kliničkim oblicima krvarenja tijekom drugog i trećeg trimestra nisu pronašli štetni učinak na fetus. Traneksamatna kiselina smije se koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Traneksamatna kiselina izlučuje se u majčino mlijeko. Stoga se dojenje ne preporuča.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku traneksamatne kiseline na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketiškog praćenja prikazane su u donjoj tablici, prema organskim sustavima.

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene nuspojave prikazane su u donjoj tablici. Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su prikazane prema učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema težini, opadajućim redoslijedom.

Klasifikacija organskog sustava	Često ≥1/100 do<1/10	Manje često ≥1/100 do<1/10	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti uključujući i anafilaksiju
Poremećaji živčanog sustava			Konvulzije osobito u slučaju pogrešne primjene (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Poremećaji oka			Poremećaji vida uključujući oštećen vid za boje

Klasifikacija organskog sustava	Često ≥1/100 do<1/10	Manje često ≥1/100 do<1/10	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Krvožilni poremećaji			Slabost s hipotenzijom te sa/bez gubitka svijesti (općenito nakon prebrze intravenske injekcije, iznimno nakon oralne primjene) Arterijska ili venska tromboza na bilo kojem mjestu
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Povraćanje Mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu opisani slučajevi predoziranja. Znakovi i simptomi mogu uključivati vrtoglavicu, glavobolju, hipotenziju i konvulzije. Pokazano je da se konvulzije pojavljuju učestalije s povišenjem doze. Liječenje predoziranja treba biti suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, Antifibrinolitici

ATK oznaka: B02AA02

Traneksamatna kiselina postiže antihemoragički učinak inhibirajući fibrinolitička svojstva plazmina. Stvara se kompleks koji se sastoji od traneksamatne kiseline i plazminogena pri čemu se traneksamatna kiselina veže za plazminogen tijekom njegova pretvaranja u plazmin. Djelovanje kompleksa traneksamatna kiselina-plazmin na aktivnost fibrina je niže nego djelovanje slobodnog plazmina.

In vitro ispitivanja pokazala su da je visoko doziranje traneksamatne kiseline smanjilo aktivnost komplementa.

Pedijatrijska populacija

U djece starije od godine dana

Pretragom literature pronađeno je 12 ispitivanja učinkovitosti u pedijatrijskoj kardiokirurgiji koja su uključivala 1073 djece, od koje je 631 primilo traneksamatnu kiselinu. Najveći broj ispitivanja bio je kontroliran placebom. Ispitivana populacija bila je heterogena po pitanju dobi, vrste operacije i načina doziranja. Rezultati ispitivanja s traneksamatnom kiselinom upućuju na smanjeni gubitak krvi i smanjenu potrebu za krvnim proizvodima u pedijatrijskoj kardiokirurgiji pod kardiopulmonalnom

prijemnicom (cardiopulmonary bypass - CPB) u slučajevima gdje je postojao veliki rizik od krvarenja, osobito u cijanotičnih bolesnika ili bolesnika koji su ponovno operirani. Najčešće usvojen način doziranja bio je:

- prvi bolus od 10 mg/kg nakon indukcije anestezije i prije incizije kože,
- spora intravenska injekcija od 10 mg/kg/h ili injekcija u tekućinu kojom se priprema pumpa za CPB (CPB prime) u dozi koja je određena u proceduri CPB i to ili prema težini bolesnika u dozi od 10 mg/kg ili prema volumenu tekućine u pumpi (misli se na CPB prime) te posljednja injekcija od 10 mg/kg na kraju CPB-a.

Iako je ispitivanje provedeno u vrlo malog broja bolesnika, ograničeni podaci upućuju da je bolje primjenjivati sporu intravensku injekciju jer se tako održava terapijska koncentracija u plazmi tijekom operacije. U djece nisu provedena ispitivanja doze i učinka, kao niti farmakokinetička ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne plazmatske koncentracije traneksamatne kiseline postižu se brzo nakon kratke intravenske infuzije nakon koje plazmatske koncentracije opadaju prema multieksponencijalnom modelu.

Distribucija

Traneksamatna kiselina veže se za proteine plazme oko 3% pri terapijskim koncentracijama u plazmi i čini se da se u cijelosti veže upravo za plazminogen. Traneksamatna kiselina ne veže se za serumski albumin. Inicijalni volumen distribucije iznosi oko 9 do 12 litara.

Traneksamatna kiselina prolazi kroz placentu. Nakon primjene intravenske injekcije od 10 mg/kg u 12 trudnica, koncentracija traneksamatne kiseline u serumu iznosila je 10 – 53 µg/mL, dok je u pupkovini iznosila 4 – 31 µg/mL. Traneksamatna kiselina se brzo raspodjeljuje u zglobnu tekućinu i sinovijalne membrane. Nakon primjene intravenske injekcije od 10 mg/kg u 17 bolesnika prilikom operacije koljena, koncentracije u zglobnoj tekućini bile su usporedive s koncentracijama opaženima u odgovarajućim uzorcima seruma. Koncentracija traneksamatne kiseline u nekolicini drugih tkiva je samo dio koncentracije opažene u krvi (majčino mlijeko, jedna stotina; cerebrospinalna tekućina, jedna desetina; očna vodica, jedna desetina). Traneksamatna kiselina detektirana je u sjemenu gdje inhibira fibrinolitičku aktivnost ali nema utjecaja na pokretljivost spermija.

Eliminacija

Izlučuje se uglavnom urinom u nepromijenjenom obliku. Glavni put eliminacije je urinarna ekskrecija putem glomerularne filtracije. Bubrežni klirens odgovara klirensu iz plazme (110 do 116 mL/min). Izluči se oko 90% traneksamatne kiseline unutar prva 24 sata nakon intravenske primjene doze od 10 mg/kg tjelesne težine. Eliminacijski poluživot traneksamatne kiseline iznosi oko 3 sata.

Posebne populacije

Koncentracija u plazmi povišena je u bolesnika sa zatajenjem bubrega. U djece nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Epileptogena aktivnost uočena je u životinja kod intratekalne primjene traneksamatne kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekciju.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon otvaranja, otopina se mora primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna ampula volumena 5 ml, od neutralnog, bezbojnog stakla (tip I).

Kutija sadrži 10 ampula u PVC ulošku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Injekcija traneksamatne kiseline namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o,
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-250950979

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

H A L M E D
30 - 11 - 2020
ODOBRENO

Datum prvog odobrenja: 30.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-/

<p>H A L M E D 30 - 11 - 2020 ODOBRENO</p>
