

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Trenolk 100 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

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.

Bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Traneksamatna kiselina je indicirana u prevenciji ili terapiji hemoragijâ nastalih uslijed opće ili lokalne fibrinolize u odraslih i djece starije od 1 godine.

Specifične indikacije uključuju:

- hemoragije izazvane općom ili lokalnom fibrinolizom kao što su:
 - o menoragija i metroragija,
 - o gastrointestinalno krvarenje,
 - o hemoragijski urinarni poremećaji, naročito poslije operacije prostate ili kirurških zahvata na urinarnom traktu,
- ORL kirurgija (adenoidektomija, tonzilektomija, dentalne ekstrakcije),
- ginekološke kirurške intervencije ili poremećaji u porođajstvu,
- torakoabdominalne kirurške intervencije i druge velike kirurške intervencije kao što je kardiovaskularna kirurgija,
- hemoragije nastale uslijed primjene fibrinolitičkih agenasa.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuju se sljedeće doze:

1. Standardna terapija lokalne fibrinolize:

500-1000 mg (1 ili 2 ampule od 5 ml) putem spore intravenske injekcije (1 ml/min), dva do tri puta dnevno.

2. Standardna terapija generalizirane fibrinolize

1000 mg (2 ampule od 5 ml) putem spore intravenske injekcije (1 ml/min), na svakih 6 do 8 sati, što odgovara 15 mg/kg tjelesne težine.

Oštećenje bubrega

Uslijed renalne insuficijencije moguća je akumulacija lijeka te je stoga primjena traneksamatne kiseline kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, doza se prilagođava prema razini serumskog kreatinina:

Serumski kreatinin		Doza (i.v.)	Učestalost doziranja
μmol/l	mg/10 ml		
120 - 249	1,35 - 2,82	10 mg/kg tjelesne težine	svakih 12 sati
250 - 500	2,82 - 5,65	10 mg/kg tjelesne težine	svaka 24 sata
> 500	> 5,65	5 mg/kg tjelesne težine	svaka 24 sata

Oštećenja jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

U djece starije od 1 godine, za trenutno odobrenu indikaciju, kako je opisano u dijelu 4.1, doza je u području od 20 mg/kg/dan. Međutim, podaci o efikasnosti, doziranju i sigurnosti primjene lijeka u djece u ovim indikacijama su ograničeni.

Efikasnost, doziranje i sigurnost traneksamatne kiseline u djece koja se podvrgavaju kardiokirurgiji nisu u potpunosti ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci su ograničeni i opisani su u dijelu 5.1.

Stariji bolesnici

Nije potrebno smanjivanje doze, osim pri oštećenju bubrega.

Način primjene

Primjena je ograničena na isključivo sporu intravensku injekciju, najviše 1 ml po minuti.

TRANEKSAMATNA KISELINA SMIJE SE PRIMJENJIVATI ISKLJUČIVO INTRAVENSKI, a ne smije se primjenjivati intratekalno ili epiduralno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

KAKO BI SE SMANJIO RIZIK OD FATALNOG ISHODA LIJEČENJA ZBOG NEISPRAVNOG NAČINA/PUTA PRIMJENE TRANEKSAMATNE KISELINE, IZRIČNO SE PREPORUČUJE OZNAČAVANJE AMPULA KOJE SADRŽE TRANEKSAMATNU KISELINU (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koji sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

Akutna venska ili arterijska tromboza (vidjeti dio 4.4).

Fibrinolitička stanja nakon diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), osim u bolesnika kod kojih postoji predominantno aktivacija fibrinolitičkog sistema, s akutnim teškim krvarenjem (vidjeti dio 4.4).

Teško oštećenje bubrega (rizik od akumulacije).

Ranije prisutne konvulzije.

Intratekalna, epiduralna, intraventrikularna injekcija i intracerebralna primjena (rizik od cerebralnog edema i konvulzija i smrti).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba se strogo pridržavati indikacija i načina primjene koji su gore navedeni:

- Intravenske injekcije treba davati vrlo sporo (najviše 1 ml po minuti).
- Traneksamatna kiselina ne smije se davati intramuskularnim putem.

Rizik od pogrešaka u liječenju zbog pogrešnog načina primjene

Trenolk je samo za intravensku primjenu. Intratekalna, epiduralna, intraventrikularna i intracerebralna primjena lijeka Trenolk je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ozbiljne nuspojave uključujući smrtnu slučajevu prijavljene su kada je traneksamatna kiselina zabunom primijenjena intratekalno. Ti su događaji uključivali jaku bol u leđima, stražnjici i donjim udovima, mioklonus i generalizirane napadaje te srčanu aritmiju.

Potrebno je paziti da se osigura ispravan put primjene lijeka Trenolk. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni mogućnosti miješanja lijeka Trenolk s drugim tekućinama za injekcije, što bi moglo dovesti do nenamjerne intratekalne primjene lijeka Trenolk. To posebno uključuje intratekalno primjenjivane injekcije koje se mogu koristiti tijekom istog postupka kao i traneksamatna kiselina.

Ampule koje sadrže Trenolk moraju biti jasno označene s intravenskim načinom primjene.

Konvulzije

Bilo je prijavljenih slučajeva konvulzija nakon primjene traneksamatne kiseline. Većina prijavljenih slučajeva se odnosila na primjenu visokih i.v. doza traneksamatne kiseline tijekom ugradnje prenosnice koronarne arterije (engl. coronary artery bypass graft (CABG)). Primjenom preporučenih nižih doza traneksamatne kiseline, incidencija postoperativnih konvulzija je bila ista kao i u bolesnika koji nisu primili traneksamatnu kiselinu.

Poremećaji vida

Treba obratiti pažnju na moguće vizualne smetnje, uključujući oslabljen vid, zamućen vid, slabije raspoznavanje boja te, ako je potrebno, prekinuti terapiju. Kod dugotrajne, kontinuirane primjene traneksamatne kiseline potrebne su redovite oftalmološke kontrole (očni pregled uključujući oštrinu vida, raspoznavanje boja, fundus oka, vidno polje i drugo). U slučaju patoloških oftalmoloških promjena, posebice bolesti mrežnice, liječnik mora, uz savjetovanje sa specijalistom, donijeti odluku o neophodnosti dugotrajne primjene traneksamatne kiseline kod svakog bolesnika pojedinačno.

Hematurija

U slučaju hematurije gornjeg urinarnog trakta postoji rizik od uretralne opstrukcije na nižim razinama urinarnog sustava.

Ako se ne liječi, urinarna opstrukcija može dovesti do ozbiljnih posljedica kao što su bubrežna insuficijencija, infekcija mokraćnog sustava, hidronefroza i anurija. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika s hematurijom ili rizikom od hematurije iz gornjeg urinarnog trakta.

Tromboembolijski događaji

Prije primjene traneksamatne kiseline treba ispitati faktore rizika za tromboembolijsku bolest. U bolesnika koji u anamnezi imaju tromboembolijske bolesti ili u onih s povećanom incidencijom tromboembolijskih događaja u obitelji (bolesnici s visokim rizikom od pojave trombofilije) traneksamatnu kiselinu treba primijeniti samo ako postoji jaka medicinska indikacija, nakon konzultiranja liječnika stručnog u hemostazeologiji i pod striktnim medicinskim nadzorom (vidjeti dio 4.3).

Traneksamatnu kiselinu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji dobivaju oralna kontraceptivna sredstva zbog povećanog rizika od tromboze (vidjeti dio 4.5).

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Bolesnici s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) u većini slučajeva ne trebaju se liječiti traneksamatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3). Ukoliko se primjenjuje, traneksamatna kiselina

mora se ograničiti na one bolesnike kod kojih postoji predominantno aktivacija fibrinolitičkog sistema, s akutnim teškim krvarenjem.

Općenito, hematološki profil ima slijedeće karakteristike: smanjeno vrijeme lize euglobulinskog ugruška; produženo protrombinsko vrijeme; smanjene razine fibrinogena u plazmi te faktora V i VIII, plazminogena i alfa-2 makroglobulina; normalne koncentracije protrombina i protrombinskog kompleksa u plazmi, tj. faktora II (protrombin), VIII i X; povećane razine fibrinogen degradacijskih produkata u plazmi; normalan broj trombocita. Pretpostavka navedenog je da osnovna bolest ne mijenja različite elemente ovog profila. U ovakvim akutnim stanjima pojedinačna doza od 1 g traneksamatne kiseline je često dovoljna za kontrolu krvarenja. Primjenu traneksamatne kiseline kod DIK treba razmotriti samo kada je moguće prethodno napraviti odgovarajuće hematološke analize.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Istovremena primjena s antikoagulantima moguća je samo pod strogim nadzorom liječnika s iskustvom iz ovog područja. Lijekove koji utječu na hemostazu treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju traneksamatnu kiselinu. Postoji teorijski rizik od povećanja stvaranja tromba, kao što je slučaj s istovremenom primjenom lijekova s estrogenom i/ili kombiniranih hormonalnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Alternativno, antifibrinolitičko djelovanje lijeka može se antagonizirati trombolitičkim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene koje mogu rađati moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom primjene ovog lijeka.

Trudnoća

Dostupni podaci iz objavljenih studija, serija slučajeva i izvješća o slučajevima s primjenom traneksamatne kiseline u trudnica u drugom i trećem tromjesečju te u vrijeme poroda nisu razjasnili postoji li rizik od spontanog pobačaja ili nuspojava povezan s lijekom u majki ili fetusa. Postoje slučajevi strukturnih abnormalnosti fetusa sa smrtnim ishodom za novorođenče nakon primjene traneksamatne kiseline majci tijekom začeća ili u prvom tromjesečju trudnoće, ali zbog drugih zbunjujućih čimbenika, rizik od ozbiljnih urođenih mana s upotrebom traneksamatne kiseline tijekom trudnoće nije jasan.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Traneksamatna kiselina prolazi placentu. Koncentracija u krvi pupkovine nakon intravenske injekcije od 10 mg/kg trudnicama iznosi približno 30 mg/l, jednako kao i u krvi majke.

U fetusa i dojenčadi izloženih traneksamatnoj kiselini *in-utero*, bilo je 13 kliničkih studija koje su opisale fetalne i/ili neonatalne funkcionalne probleme, npr. niska ocjena Apgar, neonatalna sepsa, hematoma glave i 9 kliničkih ispitivanja koja su razmotrila promjene u rastu, uključujući nisku porođajnu težinu i prijevremeni porod u 22. do 36. tjednu trudnoće.

Kada se radi o donošenju odluka o primjeni traneksamatne kiseline tijekom trudnoće, mogući rizik od primjene traneksamatne kiseline za fetus uvijek treba procijeniti zajedno s majčinom kliničkom potrebom za traneksamatnom kiselinom i precizna procjena omjera koristi/rizika treba biti presudna za odluku liječnika.

Dojenje

Objavljena literatura izvještava o prisutnosti traneksamatne kiseline u majčinom mlijeku. Postoji ograničena količina podataka o učinku traneksamatne kiseline na dojeno dijete ili učinku na proizvodnju mlijeka. Treba uzeti u obzir razvojne i zdravstvene dobrobiti dojenja zajedno s majčinom kliničkom potrebom za traneksamatnom kiselinom i mogućim nuspojavama traneksamatne kiseline ili temeljnog stanja majke na dojeno dijete.

Zbog ograničenih podataka, ne može se napraviti konačna procjena u vezi s primjenom traneksamatne kiseline tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku traneksamatne kiseline na plodnost. U ispitivanjima na životinjama traneksamatna kiselina nije utjecala na plodnost mužjaka ili ženki pri klinički relevantnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Za procjenu nuspojava, zabilježenih u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, podaci o učestalosti navedeni su prema klasifikaciji organskih sustava.

Zabilježene nuspojave navedene su u donjoj tablici. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Za svaki organski sustav, nuspojave su navedene prema učestalosti njihova pojavljivanja. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom po padajućoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju
Poremećaji živčanog sustava			konvulzije, posebno kod pogrešne primjene (vidjeti dio 4.3 i 4.4)
Poremećaji oka			smetnje vida, uključujući slabije raspoznavanje boja
Krvožilni poremećaji			malaksalost s hipotenzijom, s ili bez gubitka svijesti (generalno nakon suviše brze intravenske injekcije, izuzetno nakon oralne primjene); arterijska ili venska tromboza bilo gdje u tijelu
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Znakovi i simptomi mogu biti omaglica, glavobolja, hipotenzija i konvulzije. Uočeno je da se konvulzije javljaju prilikom učestale primjene većih doza.

Terapija predoziranja treba biti suportivna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, antifibrinolitici, aminokiseline
ATK oznaka: B02AA02

Traneksamatna kiselina izražava antihemoragijsko djelovanje putem inhibicije fibrinolitičkih osobina plazmina.

Stvara se kompleks koji uključuje traneksamatnu kiselinu i plazminogen; traneksamatna kiselina se vezuje za plazminogen prilikom transformacije u plazmin.

Djelovanje kompleksa traneksamatna kiselina – plazmin na aktivnost fibrina je slabije od djelovanja slobodnog plazmina.

In vitro studije pokazuju da visoke doze traneksamatne kiseline smanjuju aktivnost komplementa.

Pedijatrijska populacija

Djeca starosti preko godinu dana

Pregledom literature nađeno je 12 ispitivanja djelotvornosti provedenih u pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih kardiokirurgiji, koje su uključivale 1073 djece od kojih je 631 dobivalo traneksamatnu kiselinu. Kod većine je kontrolna grupa bila placebo. Ispitivana populacija je bila heterogena po pitanju starosti, tipa kirurške intervencije, režima doziranja. Rezultati ispitivanja s traneksamatnom kiselinom ukazali su na smanjenje gubitka krvi i smanjenu potrebu za primjenom krvnih pripravaka u pedijatrijskih bolesnika koji su podvrgnuti operacijama na srcu s upotrebom kardiopulmonarne prenosnice (engl. cardiopulmonary bypass (CBP)) kada postoji visok rizik od krvarenja, posebno kod cijanotičnih bolesnika ili bolesnika koji se podvrgavaju ponovljenim kirurškim intervencijama.

Sljedeći režim doziranja pokazao se kao najčešće korišten:

- prvo bolus injekcija 10 mg/kg nakon indukcije anestezije i prije incizije,
- kontinuirana infuzija od 10 mg/kg/sat ili injekcija u CPB pumpu za kardiopulmonalnu prenosnicu u dozi prilagođenoj ovoj proceduri, bilo prema tjelesnoj težini bolesnika s dozom od 10 mg/kg, bilo prema volumenu CBP pumpe, i na kraju procedure posljednja injekcija od 10 mg/kg.

Ograničeni podaci ispitivanja na vrlo malom broju bolesnika ukazali su da se prednost može dati kontinuiranoj infuziji, u cilju održavanja terapijske koncentracije u plazmi tijekom operacije.

Specifična ispitivanja doza-odgovor ili farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija traneksamatne kiseline u plazmi se postiže odmah nakon kratke i.v. infuzije, nakon čega se koncentracija multieksponencijalno smanjuje.

Distribucija

Vežanje traneksamatne kiseline za proteine plazme pri terapijskim koncentracijama u plazmi iznosi oko 3% i u potpunosti se odnosi na vežanje za plazminogen. Traneksamatna kiselina se ne veže za serumske albumine. Početni volumen distribucije iznosi oko 9 do 12 litara.

Traneksamatna kiselina prolazi kroz placentu. Nakon primjene intravenske injekcije u dozi 10 mg/kg u 12 trudnica, koncentracija traneksamatne kiseline u serumu bila je 10-53 mikrograma/ml, dok je koncentracija u pupčanoj vrpici bila 4-31 mikrograma/ml. Traneksamatna kiselina brzo difundira u sinovijalnu tekućinu i sinovijalnu membranu. Nakon primjene intravenske injekcije u dozi od 10 mg/kg u 17 bolesnika podvrgnutih operaciji koljena, koncentracije traneksamatne kiseline u zglobojnoj tekućini bile su slične onima u odgovarajućim uzorcima seruma. Koncentracija traneksamatne kiseline u drugim tkivima samo je frakcija one izmjerene u krvi (majčino mlijeko, stoti dio; cerebrospinalna tekućina, jedna desetina; očna vodica, jedna desetina). Traneksamatna kiselina je detektirana i u sjemenskoj tekućini gdje inhibira fibrinolitičku aktivnost, ali ne utječe na pokretljivost sperme.

Eliminacija

Traneksamatna kiselina se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Izlučivanje urinom putem glomerularne filtracije je glavni put izlučivanja. Renalni klirens jednak je plazma klirensu (110 do 116 ml/min). Oko 90% od primijenjene doze se izluči putem bubrega u prva 24 sata nakon intravenske primjene lijeka u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 3 sata.

Posebne populacije

Koncentracije u plazmi su povećane u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u djece.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeneza i mutagenaza

U konvencionalnim studijama s traneksamatnom kiselinom nisu primijećeni dokazi karcinogenosti ili mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

U studijama reproduktivne toksičnosti (studije plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, studije embrio-fetalnog razvoja te pre- i postnatalne studije), traneksamatna kiselina nije imala negativan učinak na reproduktivne parametre kod miševa, štakora i kunića u klinički relevantnim dozama.

Opća toksikologija

Retinalna toksičnost primijećena je u pretkliničkim ispitivanjima traneksamatne kiseline. Opažena toksičnost bila je karakterizirana atrofijom retine koja je započela promjenama u pigmentnom epitelu retine i napredovala do odvajanja retine u mačaka. Čini se da je toksičnost povezana s dozom, a promjene su bile djelomično reverzibilne pri nižim dozama. Učinci (neki potpuno reverzibilni) primijećeni su kod mačaka pri klinički relevantnim dozama, učinci kod pasa primijećeni su samo kod više kliničkih doza. Studije sugeriraju da bi temeljni mehanizam mogao biti povezan s prolaznom retinalnom ishemijom pri izlaganju višim dozama, povezanim s poznatim simpatomimetičkim učinkom visokih razina traneksamatne kiseline u plazmi. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Primijećena je epileptogena aktivnost u životinja prilikom intratekalne primjene traneksamatne kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekciju
Kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagodbu pH)

6.2. Inkompatibilnost

Lijek Trenolk 100 mg/ml otopina za injekciju se ne smije dodavati transfuzijskoj krvi ili injekcijama koje sadrže penicilin.

6.3. Rok valjanosti

3 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja lijeka: odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule nominalnog volumena 5 ml od neutralnog stakla (vrsta I).
Kutija sadrži 5 ampula u PVC ulošku.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10 000 Zagreb
Hrvatska

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

HR-H-586691249

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. prosinca 2018./18. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. listopada 2023.