

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pilexam 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller: tranexamsyra 100 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning med pH 6,5-8,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Specifika indikationer inkluderar:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Såvida inte annat förskrivs rekommenderas följande doser:

1. Standardbehandling av lokal fibrinolys:
0,5 g (1 ampull à 5 ml) till 1 g (1 ampull à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion (= 1 ml/minut) 2-3 gånger dagligen.
2. Standardbehandling av generell fibrinolys:
1 g (1 ampull à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) tranexamsyra genom långsam intravenös injektion (= 1 ml/minut) var 6-8: e timme, motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av tranexamsyra reduceras med hänsyn till serumkreatininnivån:

Serumkreatinin mikromol/l	Serumkreatinin mg/dl	Intravenös dos	Administrering
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
> 500	> 5,65	5 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

Administreringen måste strikt ske genom långsam intravenös injektion.

TRANEXAMSYRA FÅR ENDAST ADMINISTRERAS INTRAVENÖST och får inte administreras intratekalt eller epiduralt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

FÖR ATT MINSKA RISKEN FÖR DÖDLIGA MEDICINERINGSFEL PÅ GRUND AV FELAKTIG ADMINISTRERINGSVÄG FÖR TRANEXAMSYRA REKOMMENDERAS DET STARKT ATT MÄRKA SPRUTORNA SOM INNEHÅLLER TRANEXAMSYRA (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.6).

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).

Konvulsioner i anamnesen.

Intratekal, epidural, intraventrikulär injektion och intracerebral applikation (risk för cerebralt ödem, konvulsioner och dödsfall).

4.4 Varningar och försiktighet

Indikationerna och administreringssättet ovan ska följas strikt:

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

Risk för medicineringsfel på grund av felaktig administreringsväg

Pilexam är endast avsett för intravenös bruk. Intratekal, epidural, intraventrikulär och intracerebral användning av Pilexam är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Allvarliga biverkningar inklusive dödliga utfall har rapporterats när tranexamsyra oavsiktligt har administrerats intratekalt. Dessa inkluderar svår smärta i rygg, sätesmuskler och nedre extremiteter, myoklonus och generaliserade anfall samt hjärtarytmier.

Försiktighet måste iaktas för att säkerställa korrekt administreringsväg för Pilexam. Hälso- och

sjukvårdspersonal ska vara medvetna om risken för att förväxla Pilexam med andra injicerbara läkemedel, vilket kan leda till oavsiktlig intratekal administrering av Pilexam. Detta innefattar i synnerhet intratekalt administrerade läkemedel som kan användas under samma procedur som tranexamsyra.

Sprutor som innehåller Pilexam ska tydligt märkas med den intravenösa administreringsvägen.

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.

Om obehandlat kan urinvägshinder leda till allvarliga konsekvenser som njurinsufficiens, urinvägsinfektion, hydronefros och anuri. Därför rekommenderas noggrann övervakning av patienter med hematuri eller risk för hematuri från de övre urinvägarna.

Tromboemboliska händelser

Risikfaktorerna för tromboembolisk sjukdom ska beaktas innan tranexamsyra används. Hos patienter med tromboemboliska sjukdomar i anamnesen eller hos patienter med ökad familjär förekomst av tromboemboliska händelser (patienter med hög risk för trombofili) ska tranexamsyra 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 hormonella 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.

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 risk för ökad benägenhet till blodproppsbildning vid samtidig användning av hormonella preventivmedel. Alternativt kan läkemedlets antifibrinolytiska effekt motverkas av trombolytiska läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Tillgängliga data från publicerade studier, fallserier och fallrapporter med användning av tranexamsyra hos gravida kvinnor i graviditetens andra och tredje trimester och vid tidpunkten för förlossning har inte kunnat klargöra huruvida det finns en läkemedelsrelaterad risk för missfall eller ogynnsamma utfall för modern eller fostret. Det finns fall av strukturella missbildningar hos fostret som har resulterat i dödsfall hos det nyfödda barnet efter administrering av tranexamsyra till modern under befruktning eller graviditetens första trimester, men på grund av andra förväxlingsfaktorer är risken för större medfödda missbildningar vid användning av tranexamsyra oklar.

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Tranexamsyra passerar placentan. Koncentrationen i navelsträngsblod efter en intravenös injektion av 10 mg/kg till gravida kvinnor är ungefär 30 mg/l, vilken är lika hög som i moderns blod.

I 13 kliniska studier har funktionsproblem hos foster och/eller neonatala barn beskrivits, inklusive låg Apgar-poäng, neonatal sepsis och kefalhematom, och i 9 kliniska studier har tillväxtförändringar diskuterats, inklusive låg födelsevikt och för tidig födsel i graviditetsvecka 22–36 hos foster och spädbarn som exponerats för tranexamsyra *in utero*.

Vid beslut gällande användning av tranexamsyra under graviditet ska den potentiella risken för administrering av tranexamsyra till fostret alltid beaktas tillsammans med moderns kliniska behov av tranexamsyra. Den behandlande läkarens beslut ska baseras på en noggrann risk-nyttabedömning.

Amning

I publicerad litteratur rapporteras förekomst av tranexamsyra i bröstmjolk. Det finns begränsad mängd data om effekterna av tranexamsyra på det ammade barnet eller effekterna på mjölkproduktionen.

Nyttan med amning för utveckling och hälsa ska beaktas i kombination med moderns kliniska behov av tranexamsyra och eventuella biverkningar av tranexamsyra hos det ammande barnet eller från det underliggande tillståndet hos modern.

På grund av begränsad mängd data kan ingen slutgiltig bedömning göras gällande användningen av tranexamsyra under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om hur tranexamsyra påverkar fertilitet. I djurstudier hade tranexamsyra ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3).

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 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 presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			- Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet			- Konvulsioner, i synnerhet vid felaktig användning (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Ögon			- Synstörningar inklusive nedsatt färgseende
Blodkärll			- 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	- Diarré - Kräkningar - Illamående		
Hud och subkutan vävnad		- Allergisk dermatit	- Fixerat läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar			- Akut renal kortikal nekros

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).

Läkemedelsverket
Box 26

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.

Pediatrisk population

Hos barn äldre än 1 år:

En litteraturgenomgång identifierade 12 effektstudier för pediatriska 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 upprepade operationer. Det mest använda doseringsschemat syntes vara enligt följande:

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

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.

Andra speciella populationer

Plasmakoncentrationerna ökar hos patienter med njursvikt.
Ingen specifik farmakokinetisk studie har genomförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Ingen evidens på karcinogenes eller mutagenes har observerats i konventionella studier med tranexamsyra.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionstoxikologiska studier (studier av fertilitet och tidig embryoutveckling, studier av embryo- och fosterutveckling samt pre- och postnatale studier) hade tranexamsyra ingen negativ effekt på reproduktionsparametrar hos mus, råtta och kanin vid kliniskt relevanta doser.

Allmän toxikologi

Retinal toxicitet har observerats i icke-kliniska studier med tranexamsyra. Den observerade toxiciteten karakteriserades av retinal atrofi som började med förändringar i näthinneans pigmentepitel och progredierade till näthinneavlossning hos katter. Toxiciteten föreföll vara dosrelaterad, och förändringarna var delvis reversibla vid lägre doser. Effekter (vissa helt reversibla) sågs hos katter vid kliniskt relevanta doser, effekter hos hundar observerades endast vid flerfaldigt högre doser än den kliniska dosen. Studier tyder på att den underliggande mekanismen kan vara relaterad till en övergående retinal ischemi vid exponering för högre doser, kopplat till den kända sympatomimetiska effekten av höga halter av tranexamsyra i plasma. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull 1 x 5 ml. Förpackning med 10 ampuller x 5 ml.

Glasampull 1 x 10 ml. Förpackning med 10 ampuller x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hälso- och sjukvårdspersonal rekommenderas starkt att märka sprutor med Pilexam när läkemedlet dras upp från ampullen för tydlig identifiering och säkerställande av korrekt administreringsväg, syftandes till att hjälpa till att förhindra oavsiktliga medicineringsfel under administrering till patienten.

Pilexam är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pilum Pharma A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48888

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-11-21/2018-10-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-23