

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 administreringssätt

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.

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

FÖR ATT MINSKA RISKEN FÖR LIVSHOTANDE 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)
- Gravyt nedsatt njurfunktion (risk för ackumulation)
- Konvulsioner i anamnesen
- Intratekal, epidural 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.

Risk för medicineringsfel på grund av felaktig administreringsväg

Tranexamic acid Stragen är endast avsedd för intravenös användning. Intratekal, epidural, intraventrikulär och intracerebral användning av Tranexamic acid Stragen är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Allvarliga biverkningar inklusive dödsfall har rapporterats när tranexamsyra oavsiktligt

har administrerats intratekalt. Dessa händelser har omfattat svår smärta i rygg, säte och ben, myokloniska och generaliserade anfall samt hjärtarytmier.

Försiktighet måste iakttas för att säkerställa korrekt administreringsväg för Tranexamic acid Stragen. Hälso- och sjukvårdspersonal måste vara medvetna om risken för förväxling mellan Tranexamic acid Stragen och andra injicerbara läkemedel, vilket kan leda till oavsiktlig intratekal administrering av Tranexamic acid Stragen. Detta gäller i synnerhet injicerbara läkemedel som administreras intratekalt och som kan användas under samma procedur som tranexamsyra.

Sprutor som innehåller Tranexamic acid Stragen ska förses med tydlig märkning som anger intravenös administreringsväg.

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 urinvägshinder i de nedre delarna av urinvägarna.

Om urinvägshinder inte behandlas kan det 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 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 hormonella preventivmedel, 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 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

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.

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 oönskade 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 det oklart vilken risk för större medfödda missbildningar som användning av tranexamsyra under graviditeten medför.

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, vilket är lika högt 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 som administrering av tranexamsyra innebär för 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 bröstmjölk. Det finns begränsade data om vilka effekter tranexamsyra har på det ammade barnet eller på mjölkproduktionen. Nyttan med amning vad gäller barnets utveckling och hälsa ska beaktas i kombination med moderns kliniska behov av tranexamsyra, samt risken för biverkningar hos det ammade barnet på grund av tranexamsyra eller det underliggande tillståndet hos modern.

På grund av den begränsade mängden data kan ingen slutgiltig bedömning göras gällande användning av tranexamsyra under amning.

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
Blodkär	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 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala (<http://www.lakemedelsverket.se>).

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: Antihemorrhagika, 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 placentan. 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 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 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. 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. 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

Karcinogenes och mutagenes

Ingen evidens på karcinogenicitet eller mutagenicitet 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 näthinnans 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, 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

Oöppnad 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

48672

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-05-22

Datum för förnyat godkännande: 2019-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-22