

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tranexkabi 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg tranexamsyra.

Varje flaska med 50 ml innehåller 500 mg tranexamsyra.

Varje flaska med 100 ml innehåller 1 000 mg tranexamsyra.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 2,8 mg natrium.

Varje flaska med 50 ml innehåller 137,7 mg natrium.

Varje flaska med 100 ml innehåller 275,4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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

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

Serumkreatinin micromol/l	Serumkreatinin mg/dl	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
> 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

För intravenös användning-

Administreringen måste strikt ske genom långsam intravenös infusion (se avsnitt 6.6) på maximalt 10 ml per minut.

TRANEXAMSYRA FÅR 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).
- Konvulsioner i anamnesen.
- Intratekal, epidural, intraventrikulär injektion och intracerebral applicering (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.

Risk för medicineringsfel på grund av felaktig administreringsväg

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

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa korrekt administreringsväg av Tranexkabi. Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara medvetna om risken för att förväxla Tranexkabi med andra injicerbara läkemedel vilket kan leda till oavsiktlig intratekal administrering av Tranexkabi. Detta innefattar i synnerhet intratekalt administrerade läkemedel som kan används under samma procedur som tranexamsyra.

Sprutor som innehåller Tranexkabi 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 blödningsen. Administrering av tranexamsyra vid DIC ska endast övervägas när lämpliga hematologiska laboratoriefaciliteter och kompetens finns tillgängligt.

Försiktighetsåtgärder avseende hjälpämnen

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 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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor 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 bröstmjölk. 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 5 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 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
	Ingen känd frekvens	Fixerat läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	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 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 hundraedel, 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

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 postnatala 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

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

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

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

64220

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-13