

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tranexamic acid Stragen 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 100 mg traneksamsyre.

Hver ampulle à 5 ml oppløsning inneholder 500 mg traneksamsyre.

Hver ampulle à 10 ml oppløsning inneholder 1000 mg traneksamsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til lysegul oppløsning med pH fra 6,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Traneksamsyre er indisert hos voksne og barn over ett år for forebygging og behandling av blødninger på grunn av generell eller lokal fibrinolyse.

Spesifikke indikasjoner omfatter:

- Blødninger forårsaket av generell eller lokal fibrinolyse, som:
 - menorragi og metrorragi
 - gastrointestinal blødning
 - blødningstilstand i urinveiene i forbindelse med prostataoperasjon eller kirurgiske inngrep som påvirker urinveiene
- øre-, nese- og halsoperasjon (adenoidektomi, tonsillektomi, tannekstraksjoner)
- gynekologisk operasjon eller sykdomstilstand av obstetrisk opprinnelse
- thorax- og bukoperasjon samt andre større kirurgiske inngrep i for eksempel hjerte/kar
- håndtering av blødning forårsaket av administrasjon av et fibrinolytisk middel

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Dersom ikke annet foreskrives, anbefales følgende doser:

1. Standard behandling av lokal fibrinolyse:
500 mg (1 ampulle à 5 ml) til 1000 mg (1 ampulle à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) traneksamsyre ved langsom, intravenøs injeksjon eller infusjon (= 1 ml/minutt) to til tre ganger daglig.
2. Standard behandling av generell fibrinolyse:
1000 mg (1 ampulle à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) traneksamsyre ved langsom, intravenøs injeksjon eller infusjon (= 1 ml/minutt) hver 6. til 8. time, tilsvarende 15 mg/kg kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nyresvikt som fører til en risiko for avleiring, er bruk av traneksamsyre kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med lett til moderat nedsatt

nyrefunksjon bør dosen med traneksamsyre reduseres i samsvar med serumkreatininverdien:

Serumkreatinin		Intravenøs dose	Administrasjon
mikromol/l	mg/100 ml		
120 til 249	1,35 til 2,82	10 mg/kg kroppsvekt	Hver 12. time
250 til 500	2,82 til 5,65	10 mg/kg kroppsvekt	Hver 24. time
> 500	> 5,65	5 mg/kg kroppsvekt	Hver 24. time

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

For nåværende godkjente indikasjoner som beskrives i pkt. 4.1, er dosen til barn fra 1 år i området 20 mg/kg/dag. Opplysninger om effekt, dosering og sikkerhet ved disse indikasjonene er imidlertid begrenset. Effekt, dosering og sikkerhet av traneksamsyre hos barn som gjennomgår hjertekirurgi, har ikke blitt fullstendig fastslått. For tiden tilgjengelige data er begrenset og er beskrevet i pkt. 5.1.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig, med mindre det er tegn på nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Administrasjonen er strengt begrenset til langsom, intravenøs injeksjon eller infusjon (se pkt. 6.6), maksimalt 1 ml per minutt.

TRANEKSAMSYRE SKAL BARE ADMINISTRERES INTRAVENØST og må ikke administreres intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.3 og 4.4).

FOR Å REDUSERE RISIKOEN FOR MEDISINERINGSFEIL MED DØDELIG UTFALL PÅ GRUNN AV FEIL ADMINISTRASJONSVEI FOR TRANEKSAMSYRE ANBEFALES DET PÅ DET STERKESTE Å MERKE SPRØYTENE SOM INNEHOLDER TRANEKSAMSYRE (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.
- akutt venøs eller arteriell trombose (se pkt. 4.4).
- fibrinolytiske tilstander eller forbrukskoagulopati med unntak for dem som har en dominerende aktivering av det fibrinolytiske systemet med akutt alvorlig blødning (se pkt. 4.4).
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (risiko for avleiring).
- konvulsjoner i anamnesen.
- intratekal, epidural og intraventrikulær injeksjon, intracerebral bruk (risiko for cerebralt ødem og konvulsjoner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Indikasjonene og administrasjonsmåten ovenfor må følges nøye:

- Intravenøse injeksjoner eller infusjoner bør gis svært langsomt (maksimalt 1 ml per minutt for injeksjoner).
- Traneksamsyre skal ikke gis intramuskulært.

Risiko for medisineringsfeil på grunn av feil administrasjonsvei

Tranexamic acid Stragen er bare til intravenøs bruk. Intratekal, epidural, intraventrikulær og intracerebral bruk av Tranexamic acid Stragen er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det er rapportert alvorlige bivirkninger, herunder hendelser med dødelig utfall, ved utilsiktet intratekal administrasjon

av traneksamsyre. Disse hendelsene omfatter alvorlig rygg- og gluteussmerte, smerte i underekstremitetene, myoklone og generaliserte anfall samt hjertearytmier.

Det bør utvises aktsomhet for å sikre riktig administrasjonsvei for Tranexamic acid Stragen. Helsepersonell bør være oppmerksom på mulig forveksling av Tranexamic acid Stragen med andre injiserbare midler, som kan føre til utilsiktet intratekal administrasjon av Tranexamic acid Stragen. Dette omfatter særlig intratekalt administrerte injiserbare midler som kan brukes under samme prosedyre som traneksamsyre.

Sprøyter som inneholder Tranexamic acid Stragen, bør merkes tydelig med intravenøs administrasjonsvei.

Konvulsjoner

Tilfeller av konvulsjoner er rapportert i forbindelse med traneksamsyrebehandling. Ved koronar bypass-operasjon (CABG) ble de fleste av disse tilfellene rapportert eller intravenøs injeksjon av traneksamsyre i høye doser. Ved bruk av de anbefalte lavere dosene med traneksamsyre var forekomsten av postoperative anfall den samme som hos ubehandlede pasienter.

Synsforstyrrelser

Det må rettes oppmerksomhet mot mulige synsforstyrrelser, deriblant nedsatt syn, tåkesyn, nedsatt fargesyn og ved behov seponering av behandlingen. Ved fortsatt langtidsbruk av traneksamsyre er oftalmologiske undersøkelser (øyeundersøkelser, deriblant synsstyrke, fargesyn, øyebunn, synsfelt osv.) indisert. Ved patologiske oftalmiske forandringer, spesielt sykdommer i netthinnen, skal legen for hvert enkelt tilfelle i samråd med spesialist avgjøre om det er nødvendig å langtidsbehandle med traneksamsyre.

Hematuri

Ved hematuri fra de øvre urinveiene finnes det en risiko for obstruksjon av nedre del av urinveiene.

Hvis obstruksjon av urinveiene ikke behandles, kan det få alvorlige konsekvenser som nyreinsuffisiens, urinveisinfeksjon, hydrohefrose og anuri. Nøye overvåking anbefales derfor for pasienter med hematuri eller risiko for hematuri fra de øvre urinveiene.

Tromboemboliske hendelser

Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom skal vurderes før traneksamsyre brukes. Hos pasienter med tromboemboliske sykdommer i anamnesen eller hos pasienter med økt forekomst av tromboembolisk sykdom i familien (pasienter med høy risiko for trombofili) bør traneksamsyre bare gis når det foreligger en sterk medisinsk indikasjon, i samråd med en lege med erfaring med hemostase, og under streng medisinsk overvåkning (se pkt. 4.3).

Traneksamsyre skal gis med forsiktighet til pasienter som bruker hormonelle antikonsepsjonsmidler på grunn av den økte risikoen for trombose (se pkt. 4.5.).

Disseminert intravaskulær koagulasjon

Pasienter med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) skal i de fleste tilfeller ikke behandles med traneksamsyre (se pkt. 4.3). Dersom traneksamsyre gis, må det begrenses til dem som har en dominerende aktivisering av det fibrinolytiske systemet med akutt alvorlig blødning. Den hematologiske profilen er omtrentlig karakterisert på følgende måte: redusert lyseringstid for euglobulin blodproppen, forlenget protrombintid, reduserte plasmanivåer av fibrinogen, faktor V og VIII, plasminogen-fibrinolysin og alfa-2-makroglobulin, normale plasmanivåer av P og P-kompleks, dvs. faktor II (protrombin), VIII og X, økte plasmanivåer av degenererte fibrinogenprodukter, og normalt trombocytantall. Det foregående forutsetter at den bakenforliggende sykdommen ikke selv endrer de forskjellige bestanddelene i denne profilen. Ved slike akutte tilfeller holder det ofte med en engangsdose på 1 g traneksamsyre for å få kontroll over blødningen. Administrasjon av traneksamsyre ved DIC skal bare overveies når egnede hematologiske laboratoriefasiliteter og kompetanse er tilgjengelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Samtidig behandling med antikoagulantia må skje under streng overvåkning av en lege med erfaring fra dette feltet. Legemidler som påvirker hemostase, skal gis med forsiktighet til pasienter som behandles med traneksamsyre. Det er en risiko for økt blodproppdannelse ved samtidig bruk med hormonelle prevensjonsmidler. Alternativt kan den antifibrinolytiske effekten til legemidlet motvirkes av trombolytiske legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Tilgjengelige data fra publiserte studier, kassuserier og kassurapporter med bruk av traneksamsyre hos gravide kvinner i andre og tredje trimester og på fødselstidspunkt har ikke avklart om det er en legemiddelasosiert risiko for abort eller uønskede utfall for mor eller det ufødte barnet. Det finnes tilfeller av strukturelle abnormiteter hos det ufødte barnet som har ført til dødsfall hos det nyfødte barnet etter administrasjon av traneksamsyre til mor under unnfangelsen eller første trimester av graviditeten. På grunn av andre forvekslingsfaktorer er risikoen for alvorlige fødselsdefekter ved bruk av traneksamsyre under graviditeten imidlertid ikke klar. Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Traneksamsyre går gjennom placenta. Konsentrasjonen i navlestrengblod etter en intravenøs injeksjon av 10 mg/kg til gravide kvinner er ca. 30 mg/l, like høyt som i blodet hos mor.

Det var 13 kliniske studier som beskrev føtale og/eller neonatale funksjonelle problemer så som lav Apgar-score, neonatal sepsis, cefalohematom, og 9 kliniske studier som undersøkte vekstforandringer, medregnet lav fødselsvekt og fødsel før termin etter 22–36 svangerskapsuker hos ufødte barn og spedbarn som eksponeres for traneksamsyre *in utero*.

Når det gjelder avgjørelser om bruk av traneksamsyre under graviditeten, bør det alltid tas hensyn til den potensielle risikoen ved administrasjon av traneksamsyre for det ufødte barnet sammen med morens kliniske behov for traneksamsyre. En nøyaktig evaluering av nytte og risiko bør ligge til grunn for legens avgjørelse.

Amming

Publisert litteratur rapporterer forekomst av traneksamsyre i morsmelk hos mennesker. Det foreligger begrensede data om effektene av traneksamsyre på diende barn eller effektene på melkeproduksjonen. Det bør tas hensyn til den nytten amming har for utviklingen og helsen sammen med morens kliniske behov for traneksamsyre og eventuelle bivirkninger hos det diende barnet som følge av traneksamsyre eller den underliggende tilstanden hos mor.

Siden det foreligger begrensede data, kan det ikke foretas en endelig vurdering av bruken av traneksamsyre under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data om hvordan traneksamsyre påvirker fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De bivirkningene som er rapportert fra kliniske studier og etter markedsføring, angis nedenfor i henhold til organklasser.

Tabell over bivirkninger

De rapporterte bivirkningene presenteres i tabellen nedenfor. Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRA-organklasser. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA-organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlig	- allergisk dermatitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	- diaré - oppkast - kvalme
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	- konvulsjoner, særlig ved feilaktig bruk (se. pkt. 4.3 og 4.4)
Øyesykdommer	Ikke kjent	- synsforstyrrelser, deriblant nedsatt fargesyn
Karsykdommer	Ikke kjent	- sykdomsfølelse med hypotensjon, med eller uten bevissthetstap (vanligvis etter en altfor rask intravenøs injeksjon, unntaksvis etter oral administrasjon) - arteriell eller venøs trombose på et hvilket som helst sted
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	- overfølsomhetsreaksjoner, deriblant anafylaksi

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: <https://www.dmp.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert.

Tegn og symptomer kan omfatte svimmelhet, hodepine, hypotensjon og konvulsjoner. Det er vist at konvulsjoner har en tendens til å oppstå hyppigere ved økt dose.

Understøttende behandling bør gis ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, antifibrinolytika, ATC-kode: B02A A02

Traneksamsyre utøver en blødningshemmende effekt ved å hemme de fibrinolytiske egenskapene til plasmin.

Plasminogen danner et kompleks hvor traneksamsyre inngår: Traneksamsyre kobles til plasminogen når det omdannes til plasmin.

Aktiviteten av traneksamsyre-plasminkomplekset på aktiviteten til fibrin er lavere enn aktiviteten til fritt plasmin alene.

In vitro-studier har vist at høye doser med traneksamsyre reduserer aktiviteten av komplekset.

Pediatrisk populasjon

Hos barn over 1 år

En gjennomgang av litteraturen identifiserte 12 effektstudier for pediatrisk hjerteoperasjoner som inkluderte

1073 barn, hvorav 631 hadde fått traneksamsyre. De fleste var placebokontrollerte. Den undersøkte populasjonen var heterogen med hensyn til alder, operasjonstype og doseringsskjema. Studieresultater med traneksamsyre tyder på redusert blodtap og redusert behov for blod ved hjerteoperasjon på barn under kardiopulmonal bypass (CPB) hvor det er en høy risiko for blødning, spesielt hos cyanotiske pasienter eller pasienter som gjennomgår gjentatt operasjon. Det mest anvendte doseringsskjemaet synes å være:

- en første bolusdose på 10 mg/kg etter induksjon av anestesi og før hudsnittet
- kontinuerlig infusjon på 10 mg/kg/time eller injeksjon i den grunnleggende CPB-pumpen med en dose som ble tilpasset ved CPB-prosedyren, enten med hensyn til pasientens vekt med en dose på 10 mg/kg eller til grunnvolumet i CPB-pumpen, den siste injeksjonen på 10 mg/kg ved avslutningen av CPB.

Selv om studien ble utført på svært få pasienter, tyder de begrensede dataene på at kontinuerlig infusjon er å foretrekke, siden den terapeutiske plasmakonsentrasjonen da ville bli opprettholdt under hele operasjonen.

Ingen spesifikke studier på dose-effekt eller farmakokinetikk er utført hos barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner av traneksamsyre oppnås raskt etter en kort intravenøs infusjon, hvoretter plasmakonsentrasjoner avtar multieksponensielt.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av traneksamsyre er ca. 3 % ved terapeutiske plasmanivåer og ser ut til å forklares helt av dens binding til plasminogen. Traneksamsyre binder ikke til serumalbumin. Det initiale distribusjonsvolumet er fra ca. 9 til 12 liter.

Traneksamsyre passerer gjennom placenta. Etter administrering av en intravenøs injeksjon på 10 mg/kg til 12 gravide kvinner varierte konsentrasjonen av traneksamsyre i serum mellom 10 og 53 mikrog/ml, mens den i blod fra navlestrengen varierte mellom 4 og 31 mikrog/ml. Traneksamsyre diffunderer raskt inn i leddvæske og leddhinne. Etter administrering av en intravenøs injeksjon på 10 mg/kg til 17 pasienter som gjennomgikk kneoperasjon, var konsentrasjonen i leddvæsken lik den i tilsvarende serumprøver. Konsentrasjonen av traneksamsyre i flere andre vev er en brøkdel av den som observeres i blod (brystmelk en hundredel, cerebrospinalvæske en tiendedel, kammervann en tiendedel). Traneksamsyre er påvist i sæd hvor det hemmer den fibrinolytiske aktiviteten, men uten å påvirke sædcellenes bevegelse.

Eliminasjon

Utskilles hovedsakelig som uforandret legemiddel i urinen. Urinutskillelse via glomerulær filtrasjon er den viktigste elimineringsveien. Nyreclearance tilsvarer plasmaclearance (110 til 116 ml/min). Utskillelse av traneksamsyre er ca. 90 % innen de 24 første timene etter en intravenøs administrasjon av 10 mg/kg kroppsvekt. Elimineringshalveringstiden av traneksamsyre er ca. 3 timer.

Andre spesielle populasjoner

Plasmakonsentrasjonen øker hos pasienter med nyresvikt.

Ingen spesifikk farmakokinetisk studie er utført hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenitet

Det ble ikke observert tegn på karsinogenitet eller mutagenitet i konvensjonelle studier med traneksamsyre.

Reproduksjonstoksisitet

I studier av reproduksjonstoksisitet (studier av fertilitet og tidlig embryoutvikling, studier av embryo- og fosterutvikling og pre- og postnatale studier) hadde ikke traneksamsyre noen uønskede virkninger på reproduksjonsparametere hos mus, rotte og kanin ved klinisk relevante doser.

Generell toksikologi

Retinal toksisitet er observert i ikke-kliniske studier med traneksamsyre. Den observerte toksisiteten var karakterisert ved retinal atrofi som startet med forandringer i det retinale pigmentepitelet, og som progredierte til netthinneavløsning hos katter. Toksisiteten lot til å være doserelatert, og forandringene var delvis reversible ved lavere doser. Effekter (noen helt reversible) ble observert hos katter ved klinisk relevante doser, effekter hos hunder ble bare observert ved multipla av den kliniske dosen. Studier antyder at den underliggende mekanismen kan være knyttet til en forbigående retinal iskemi ved høyere doseeksponering, knyttet til den kjente sympatomimetiske effekten av høye plasmanivåer av traneksamsyre. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Epileptogen aktivitet er observert hos dyr ved intratekal bruk av traneksamsyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering).

6.2 Uforlikeligheter

Tranexamic acid Stragen skal ikke blandes med blod til transfusjon eller med injeksjonsvæsker som inneholder penicillin.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 36 måneder

Etter første åpning: injeksjons-/infusjonsvæsken er kun til engangsbruk. Ubrukt injeksjonsvæske må kastes. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for å overholde oppbevaringstider og -betingelser før bruk og disse skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml eller 10 ml glassampuller type I

Pakningsstørrelser:

5 ampuller som inneholder 5 ml oppløsning

5 ampuller som inneholder 10 ml oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tranexamic acid Stragen kan blandes med elektrolyttløsninger og karbohydratløsninger. Heparin kan tilsettes i Tranexamic acid Stragen.

Tranexamic acid Stragen er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9276

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.10.2014

Dato for siste fornyelse: 13.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

07.11.2024