

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pilexam 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: traneksamsyre 100 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning med pH 6,5 til 8,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging og behandling av blødninger på grunn av generell eller lokal fibrinolyse hos voksne og barn fra ett år.

Spesifikke indikasjoner inkluderer:

- Blødninger forårsaket av generell eller lokal fibrinolyse som:
 - Menorragi og metrorragi
 - Gastrointestinal blødning
 - Blødende urinveislidelser, etter prostatakirurgi eller kirurgiske prosedyrer som påvirker urinveiene
- Øre-nese-hals-kirurgi (adenektomi, tonsillektomi, tannekstraksjoner)
- Gynekologisk kirurgi eller lidelser av obstetrisk opprinnelse.
- Thorax- og abdominal-kirurgi og andre større kirurgiske inngrep som hjertekar-kirurgi,
- Behandling av blødning grunnet administrasjon av et fibrinolytisk middel

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Følgende doser er anbefalt hvis ikke annet er forskrevet:

1. Standard behandling av lokal fibrinolyse:
0,5 g (1 ampulle à 5 ml) til 1 g (1 ampulle à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) traneksamsyre ved langsom intravenøs injeksjon (= 1 ml/minutt) to til tre ganger daglig.
2. Standard behandling av generell fibrinolyse:
1 g (1 ampulle à 10 ml eller 2 ampuller à 5 ml) traneksamsyre ved langsom intravenøs injeksjon (= 1 ml/minutt) hver 6. til 8. time, tilsvarende 15 mg/kg kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør dosen av traneksamsyre reduseres i henhold til serumkreatininnivået:

Serumkreatinin mikromol/l	Serumkreatinin mg/dl	Intravenøs dose	Administrering
120 til 249	1,35 til 2,82	10mg/kg kroppsvekt	Hver 12. time
250 til 500	2,82 til 5,65	10mg/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

Hos barn fra 1 år og for gjeldende godkjente indikasjoner som nevnt i pkt. 4.1, er doseringen i området 20 mg/kg/dag. Det er imidlertid begrenset med data angående sikkerhet, dosering og effekt for disse indikasjonene.

Effekt, dosering og sikkerhet med traneksamsyre hos barn som gjennomgår hjertekirurgi er ikke fullstendig fastslått. Tilgjengelige data er foreløpig begrensede og er beskrevet i pkt. 5.1.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

Administrering er strengt begrenset til langsom intravenøs injeksjon.

TRANEKSAMSYRE SKAL KUN ADMINISTRERES INTRAVENØST, og skal ikke administreres intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.3 og 4.4)

FOR Å REDUSERE RISIKOEN FOR FATAL FEILMEDISINERING PÅ GRUNN AV UKORREKT ADMINISTRASJONSVEI FOR TRANEKSAMSYRE, ER DET STERKT ANBEFALT Å MERKE SPRØYTER 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 etter konsumptiv koagulopati, bortsett fra hos de med dominerende aktivering av det fibrinolytiske systemet med akutt alvorlig blødning (se pkt 4.4).

Tidligere kramper.

Intratekal, epidural og intraventrikulær injeksjon og intracerebral anvendelse (risiko for cerebralt ødem, kramper og død).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Indikasjoner og administrasjonsmåte indikert ovenfor bør følges nøye:

- Intravenøse injeksjoner bør gis svært langsomt
- Traneksamsyre skal ikke gis intramuskulært

Risiko for medisineringsfeil på grunn av feil administrasjonsvei

Pilexam er kun til intravenøs bruk. Intratekal, epidural, intraventrikulær og intracerebral bruk av Pilexam er kontraindisert (se pkt. 4.3). Alvorlige bivirkninger inkludert fatale hendelser har blitt rapportert når traneksamsyre utilsiktet ble administrert intratekalt. Disse hendelsene har inkludert alvorlige smerter i rygg, sete og underekstremiteter, myoklonus og generaliserte anfall og hjertearytmi.

Det bør utvises forsiktighet for å sikre riktig administrasjonsvei for Pilexam. Helsepersonell bør være klar over muligheten for forveksling av Pilexam med andre injeksjonsvæsker, noe som kan føre til utilsiktet intratekal administrering av Pilexam. Dette inkluderer spesielt intratekalt administrerte injeksjonsvæsker som kan brukes under samme prosedyre som traneksamsyre.

Sprøyter som inneholder Pilexam bør være tydelig merket med den intravenøse administrasjonsveien.

Kramper

Tilfeller av kramper har vært rapportert i forbindelse med traneksamsyrebehandling. I koronar bypass (CABG) kirurgi ble de fleste av disse tilfellene rapportert etter intravenøs (i.v.) injeksjon av høye doser traneksamsyre. Ved bruk av de anbefalte lavere doser av traneksamsyre, var insidensen av postoperative anfall det samme som hos ubehandlede pasienter.

Synsforstyrrelser

Oppmerksomhet bør rettes mot mulige synsforstyrrelser inkludert nedsatt syn, tåkete syn, forstyrrelser i fargesynet og om nødvendig skal behandlingen avsluttes. Ved kontinuerlig, langvarig behandling med traneksamsyre skal oftalmologiske undersøkelser (synsundersøkelser inkludert synsskarphet, fargesyn, fundus, synsfelt etc.) foretas regelmessig. Ved patologiske oftalmiske endringer, spesielt med sykdommer på netthinnen, må legen i samråd med en spesialist, i hvert enkelt tilfelle, avgjøre nødvendigheten av langvarig bruk av traneksamsyre.

Hematuri

Ved hematuri i øvre urinveier foreligger det en risiko for urinobstruksjon i nedre urinveier.

Hvis dette ikke behandles kan urinobstruksjon gi alvorlige konsekvenser, slik som nedsatt nyrefunksjon, urinveisinfeksjon, hydronefroze og anuri. Nøye oppfølging er derfor anbefalt for pasienter med hematuri eller risiko for hematuri fra øvre urinveier.

Tromboemboliske hendelser

Før bruk av traneksamsyre bør risikofaktorer for tromboembolisk sykdom vurderes. Hos pasienter med tromboemboliske sykdommer i anamnesen eller hos pasienter med økt forekomst av familiær tromboembolisk sykdom (pasienter med høy risiko for trombofili), bør traneksamsyre kun gis ved sterk medisinsk indikasjon etter samråd med lege med erfaring fra hemostase, og under nøye medisinsk overvåkning (se pkt. 4.3).

Traneksamsyre bør administreres med forsiktighet hos pasienter som bruker hormonelle prevensjonsmidler på grunn av økt risiko for trombose (se pkt. 4.5).

Disseminert intravaskulær koagulasjon

Pasienter med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) bør i de fleste tilfeller ikke behandles med traneksamsyre (se pkt. 4.3). Hvis traneksamsyre gis skal det begrenses til de tilfellene hvor det er dominerende aktivering av det fibrinolytiske systemet med akutt alvorlig blødning. Den hematologiske profilen har stort sett følgende karakteristikk: redusert euglobulin-clot-lysis tid; forlenget protrombintid, reduserte plasmanivåer av fibrinogen, faktor V og VIII, plasminogen-fibrinolysin og alfa-2-makroglobulin, normale plasmanivåer av P og P-kompleks, det vil si faktorene II (protrombin), VIII og X, økte plasmanivåer av fibrinogen nedbrytningsprodukter, normalt antall blodplater. Det overstående forutsetter at den underliggende sykdomstilstanden i seg selv ikke endrer de ulike elementene i denne profilen. I slike akutte tilfeller er ofte en enkeltdose på 1 g traneksamsyre tilstrekkelig for å kontrollere blødning. Administrasjon av traneksamsyre ved DIC bør kun vurderes når egnede hematologiske laboratoriefasiliteter og ekspertise er tilgjengelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Samtidig behandling med antikoagulantia må utføres under nøye oppfølging av lege med erfaring fra dette feltet. Legemidler som virker på hemostasen bør gis med forsiktighet til pasienter behandlet med traneksamsyre. Det er en risiko for økt trombedannelse, ved samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler. Alternativt kan den antifibrinolytiske virkningen av legemidlet bli motvirket av trombolytiske legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Tilgjengelige data fra publiserte studier, kassusserier og kasusrapporter med bruk av traneksamsyre hos gravide kvinner i andre og tredje trimester og ved tidspunktet for fødsel har ikke avklart om det er en legemiddelassosiert risiko for spontanabort eller uønskede effekter hos mor eller foster. Det finnes tilfeller av strukturelle fosteravvik med dødelig utfall for den nyfødte etter administrering av traneksamsyre til mor under unnfangelse eller i første trimester av graviditeten, men på grunn av andre konfunderende faktorer er risikoen for alvorlige fødselsskader ved bruk av traneksamsyre under graviditet, ikke entydig.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter når det gjelder reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Traneksamsyre krysser placenta. Konsentrasjonen i navlestrengsblod etter en intravenøs injeksjon på 10 mg/kg til gravide er cirka 30 mg/l, like høy som i mors blod.

Hos fostre og spedbarn eksponert for traneksamsyre *in-utero* var det 13 kliniske studier som beskrev føtale og/eller neonatale funksjonsproblemer, f.eks. lav Apgar-score, neonatal sepsis, kefalhematom, og 9 kliniske studier som diskuterte endringer i vekst, inkludert lav fødselsvekt og prematur fødsel ved 22. til 36. ukes graviditet.

Når det gjelder beslutninger som skal tas om bruk av traneksamsyre under graviditet, bør mulig risiko ved administrering av traneksamsyre for fosteret alltid vurderes sammen med mors kliniske behov for traneksamsyre, og en presis vurdering av nytte- og risikoforholdet bør være avgjørende for den behandlende legens beslutning.

Amming

Publisert litteratur rapporterer tilstedeværelse av traneksamsyre i morsmelk hos mennesker. Det er begrenset mengde data om effekten av traneksamsyre på barnet som ammes eller effekten på melkeproduksjonen. Utviklings- og helsefordelene ved amming bør tas i betraktning sammen med morens kliniske behov for traneksamsyre, og potensielle bivirkninger på det diende barnet fra traneksamsyre eller fra mors underliggende tilstand.

På grunn av begrensede data kan det ikke etableres noen endelig vurdering om bruk av traneksamsyre under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på effekten av traneksamsyre på fertilitet. I dyrestudier påvirket ikke traneksamsyre fertiliteten hos hanner eller hunner ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene rapportert fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er listet nedenfor etter organsystemklasse.

Tabulert liste over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er presentert i tabellen nedenfor. Bivirkningene er listet etter MedDRA organsystemklasse. Innenfor hvert organsystem er bivirkningene rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organsystemklasse	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			- Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaksi
Nevrologiske sykdommer			- Kramper særlig ved tilfeller av feilanvendelse (se pkt. 4.3 og 4.4)
Øyesykdommer			- Synsforstyrrelser, inkludert nedsatt fargesyn
Karsykdommer			- Uvelhet/sykdomsfølelse med hypotensjon, med eller uten tap av bevissthet (vanligvis etter en altfor rask intravenøs injeksjon, unntaksvis etter oral administrasjon). - Arteriell eller venøs trombose på et hvilket som helst sted
Gastrointestinale sykdommer	- Diaré - Oppkast - Kvalme		
Hud- og underhudssykdommer		- Allergisk dermatitt	

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: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert.

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

Behandling av overdose bør være støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Traneksamsyre utøver en antihemoragisk effekt ved å hemme de fibrinolytiske egenskapene til plasmin. Et kompleks, som involverer traneksamsyre og plasminogen, dannes, traneksamsyre kobles til plasminogen når det omdannes til plasmin. Aktiviteten til traneksamsyre-plasminkomplekset på fibrins aktivitet er lavere enn aktiviteten til fritt plasmin alene.

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

Pediatrisk populasjon

Hos barn over 1 år:

Gjennomgang av litteraturen identifiserte 12 effektstudier i pediatrisk hjertekirurgi som har inkludert 1073 barn hvorav 631 har fått traneksamsyre. De fleste studiene var placebokontrollerte. De studerte populasjonene var heterogene med hensyn til alder, type kirurgi og dosering. Studieresultater med traneksamsyre antyder redusert blodtap og redusert behov for blodprodukter ved hjertekirurgi hos pediatriske pasienter under kardiopulmonal bypass (CPB) hvor det er en høy risiko for blødning, spesielt hos cyanotiske pasienter eller hos pasienter som gjennomgår gjentatt operasjon. Den mest anvendte doseringstabellen synes å være:

- Første bolusinjeksjon på 10 mg/kg etter induksjon av anestesi og før snitt i hud
- Kontinuerlig infusjon på 10 mg/kg/time eller injeksjon inn i «primingen» i hjerte- lungemaskinen med en dose tilpasset CPB prosedyren, enten i henhold til pasientens vekt med en dose på 10 mg/kg eller i henhold til hjerte-lungemaskinens «priming»-volum, den siste injeksjonen på 10 mg/kg ved avslutningen av CPB.

Studier er gjort på veldig få pasienter, men begrensede data antyder at kontinuerlig infusjon er å foretrekke da det vil opprettholde terapeutisk plasmakonsentrasjon gjennom hele operasjonen. Ingen spesifikk dose-effekt-studie eller farmakokinetisk studie er blitt utført på barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maks plasmakonsentrasjon av traneksamsyre oppnås raskt etter en kort intravenøs infusjon ettersom plasmakonsentrasjoner synker på en multi-eksponentiell måte.

Distribusjon

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

Traneksamsyre passerer placenta. Etter administrering av en intravenøs injeksjon på 10 mg/kg til 12 gravide kvinner, varierte konsentrasjonen av traneksamsyre i serum i området 10-53 µg/ml mens den i blod fra navlestreng varierte i området 4-31 µg/ml. Traneksamsyre diffunderer raskt inn i

leddvæsken og synovialmembranen. Etter administrering av en intravenøs injeksjon på 10 mg/kg til 17 pasienter som gjennomgikk kirurgi i kneet, var konsentrasjonen i leddvæsken lik det som ble sett i tilsvarende serumprøver. Konsentrasjonen av traneksamsyre i flere andre vev er en brøkdel av de verdier som er observert i blodet (brystmelk, en hundredel; cerebrospinalvæske, en tiendedel; kammervann, en tiendedel). Traneksamsyre er oppdaget i sæd hvor det hemmer den fibrinolytiske aktiviteten, men påvirker ikke spermiers bevegelighet.

Eliminasjon

Utskilles hovedsakelig i urinen som uforandret legemiddel. Utskillelse i urinen via glomerulær filtrering er hovedrute for eliminering. Renal clearance tilsvarer plasmaclearance (110 til 116 ml/min). Eliminering av traneksamsyre er ca. 90 % innen de første 24 timene etter en intravenøs administrering av dose på 10 mg/kg kroppsvekt. Halveringstiden for eliminering av traneksamsyre er omtrent 3 timer.

Andre spesielle populasjoner

Plasmakonsentrasjoner øker hos pasienter med nyresvikt.
Ingen spesielle farmakokinetiske studier er utført hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

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

Reproduksjonstoksisitet

I studier av reproduksjonstoksisitet (studier av fertilitet og tidlig embryonal utvikling, studier av embryoføtal utvikling og pre- og postnatale studier) hadde traneksamsyre ingen negativ effekt på reproduksjonsparameterne hos mus, rotter og kaniner ved klinisk relevante doser.

Generell toksikologi

Retinal toksisitet er observert i prekliniske studier med traneksamsyre. Den observerte toksisiteten ble karakterisert av retinal atrofi som begynte med endringer i pigmentepitelet i netthinnen, og utviklet seg til netthinneavløsning hos katter. Toksisiteten så ut til å være doserelatert, og endringer var delvis reversible ved lavere doser. Effekter (enkelte fullstendig reversible) ble sett hos katter ved klinisk relevante doser, effekter hos hunder ble kun observert ved multiple kliniske doser. Studier tyder på at den underliggende mekanismen kan være relatert til forbigående retinal iskemi ved høyere doseeksponeringer, knyttet til den kjente sympatomimetiske effekten av høye plasmanivåer av traneksamsyre. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Epileptogen aktivitet har blitt observert hos dyr ved intraketal bruk av traneksamsyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med blod til transfusjon eller infusjonsoppløsninger som inneholder penicillin.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I ampuller i klart glass inneholdende 5 ml løsning, pakket i kartonger inneholdende 10 ampuller x 5 ml.

Type I ampuller i klart glass inneholdende 10 ml løsning, pakket i kartonger inneholdende 10 ampuller x 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ved opptrekk av legemidlet fra ampullen, rådes helsepersonell på det sterkeste å merke sprøyter med Pilexam for tydelig identifisering og riktig administrasjonsvei. Dette hindrer feilmedisinering under administrasjon til pasient.

Pilexam er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pilum Pharma A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9369

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.01.2014 / 29.10.2018

10. OPPDATERINGSDATO

06.05.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no