

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tranexamic acid Baxter, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań /do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu zawiera 100 mg kwasu traneksamowego.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1000 mg kwasu traneksamowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań /doinfuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

pH roztworu ustala się w przedziale wartości od 6,5 do 8,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1. roku.

Szczegółowe wskazania do stosowania obejmują:

- Krwotok spowodowany uogólnioną lub miejscową fibrynolizą, taki jak:
 - Krwotok miesiączkowy i krwotok maciczny
 - Krwawienia z przewodu pokarmowego,
 - Zaburzenia krwotoczne układu moczowego po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego, lub zabiegach chirurgicznych w obrębie układu moczowego.
- Zabiegi chirurgiczne otolaryngologiczne (adenotomia, tonsillektomia, ekstrakcja zęba).
- Zabiegi chirurgiczne ginekologiczne lub zaburzenia położnicze.
- Zabiegi chirurgiczne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz inne poważne interwencje chirurgiczne, takie jak zabiegi chirurgiczne dotyczące układu krążenia.
- Opanowanie krwotoku spowodowanego podaniem leku fibrynolitycznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Jeśli pacjentowi nie przepisano inaczej, zaleca się stosowanie następujących dawek:

1. Standardowe leczenie miejscowej fibrynolizy:

0,5 g (1 fiolka zawierająca 5 ml) do 1 g (1 fiolka zawierająca 10 ml lub 2 fiołki po 5 ml) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego (1 ml/minutę) dwa do trzech razy na dobę.

2. Standardowe leczenie uogólnionej fibrylizy:

1 g (1 fiolka zawierająca 10 ml lub 2 fiołki po 5 ml) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego (1 ml/minutę) co 6 do 8 godzin, równoważne 15 mg/kg mc.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek z ryzykiem kumulacji, stosowanie kwasu traneksamowego jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, dawkowanie kwasu traneksamowego należy zmniejszyć zgodnie ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi:

Stężenie kreatyniny w surowicy		Dawka dożylna (iv.)	Podawanie
mikromol/l	mg/10 ml		
120 do 249	1,35 do 2,82	10 mg/kg mc.	co 12 godzin
250 do 500	2,82 do 5,65	10 mg/kg mc.	co 24 godziny
>500	>5,65	5 mg/kg mc.	co 24 godziny

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Dla dzieci w wieku od 1. roku życia, w obrębie aktualnie zatwierdzonych wskazań opisanych w punkcie 4.1, dawka wynosi około 20 mg/kg mc./dobę. Dane dotyczące skuteczności, dawkowania i bezpieczeństwa stosowania dla tych wskazań są jednak ograniczone.

Skuteczność, dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego u dzieci poddawanych operacjom kardiochirurgicznym nie zostały w pełni ustalone. Obecnie dostępne, ograniczone dane są opisane w punkcie 5.1.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne, chyba że istnieją dowody potwierdzające niewydolność nerek.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie w postaci powolnego wstrzyknięcia lub infuzji dożylnej (patrz: punkt 6.6) z prędkością nie większą niż 1 ml na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Ostra zakrzepica żył lub tętnic (patrz: punkt 4.4).
- Stany fibrynolityczne po koagulopatii konsumpcyjnej, z wyjątkiem tych z dominującą aktywacją układu fibrynolitycznego z ostrym ciężkim krwawieniem (patrz: punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (ryzyko akumulacji substancji czynnej).
- Drgawki w wywiadzie.
- Wstrzyknięcia dooponowe i dokomorowe, podanie domózgowe (ryzyko obrzęku mózgu i drgawek).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy ściśle przestrzegać podanych powyżej wskazań i sposobu podawania:

- Wstrzyknięcia dożylnie lub infuzję należy wykonywać bardzo powoli (nie szybciej niż 1 ml na minutę).
- Nie należy podawać kwasu traneksamowego domięśniowo.

Drgawki

W związku z leczeniem kwasem traneksamowym zgłaszano przypadki występowania drgawek. Przy zabiegach pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG), większość z tych przypadków była zgłaszana po dożylnym wstrzyknięciu kwasu traneksamowego w dużych dawkach. Po zastosowaniu zalecanych mniejszych dawek kwasu traneksamowego, częstość występowania drgawek zalecanych była taka sama jak u pacjentów którym nie podawano tego produktu.

Zaburzenia widzenia

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń widzenia, w tym osłabienie widzenia, niewyraźnego widzenia, zaburzeń widzenia kolorów. W razie konieczności należy przerwać leczenie. W razie ciągłego, długotrwałego stosowania kwasu traneksamowego, wskazane jest regularne wykonywanie badań okulistycznych (badania oczu, w tym badania ostrości widzenia, widzenia barw, dna oka, pola widzenia itp.). W przypadku patologicznych zmian związanych z narządem wzroku, zwłaszcza chorób siatkówki, lekarz po konsultacji ze specjalistą, powinien zdecydować indywidualnie w każdym przypadku, czy konieczne jest długotrwałe stosowanie kwasu traneksamowego.

Krwimocz

W przypadku krwimocz z górnych dróg moczowych, istnieje ryzyko niedrożności cewki moczowej.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przed zastosowaniem kwasu traneksamowego, należy ocenić czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z chorobami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub u pacjentów ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie rodzinnym (pacjenci z dużym ryzykiem trombofilii), kwas traneksamowy należy podawać tylko, jeśli istnieje wyraźne wskazanie medyczne po konsultacji z lekarzem doświadczonym w utrzymywaniu hemostazy i pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz: punkt 4.3).

Kwas traneksamowy należy podawać ostrożnie u pacjentek przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne, z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy (patrz: punkt 4.5).

Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

W większości przypadków, pacjentów z rozsianym zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) nie należy leczyć kwasem traneksamowym (patrz: punkt 4.3). Podawanie kwasu traneksamowego musi być ograniczone do pacjentów, u których dominuje aktywacja układu fibrynolitycznego z ostrymi ciężkimi krwawieniami. Charakterystyczny profil hematologiczny jest zbliżony do następującego: skrócony czas lizy skrzepu euglobulinowego, wydłużony czas protrombinowy, zmniejszone stężenie w osoczu fibrynogenu, czynników V i VIII, fibrynoliza plazminogenu i alfa-2 makroglobuliny; prawidłowe stężenie P i P-kompleksu w osoczu, tzn. czynników II (protrombiny), VIII i X oraz zwiększone stężenie produktów degradacji fibrynogenu; prawidłowa liczba płytek krwi. Powyższe zakłada, że podstawowy stan chorobowy sam w sobie nie modyfikuje w tym profilu poszczególnych jego elementów. W takich ostrych przypadkach, pojedyncza dawka 1 g kwasu traneksamowego często wystarcza do opanowania krwawienia. Stosowanie kwasu traneksamowego w DIC można rozważać jedynie wtedy, gdy zapewnione jest odpowiednie hematologiczne zaplecze laboratoryjne oraz doświadczenie zawodowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi musi odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w tej dziedzinie. U pacjentów leczonych kwasem traneksamowym, należy ostrożnie stosować produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę. Istnieje teoretyczne ryzyko zwiększonego potencjału tworzenia skrzepliny, np. w przypadku jednoczesnego stosowania estrogenów. Ewentualnie, przeciwfibrynolityczne działanie produktu może być antagonizowane przez leki trombolityczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu traneksamowego u kobiet w ciąży. Dlatego, mimo że badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, zapobiegawczo nie zaleca się stosowania kwasu traneksamowego podczas pierwszego trymestru ciąży.

Ograniczone kliniczne zastosowanie kwasu traneksamowego, w różnych stanach klinicznych związanych z krwotokiem, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży nie wykazało szkodliwego wpływu na płód. Kwas traneksamowy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Kwas traneksamowy przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu, nie zaleca się karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu kwasu traneksamowego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W ramach każdej kategorii, zdarzenia niepożądane ułożono w kolejności częstości ich występowania, zgodnie ze zmniejszającym się ich nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			- reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego			- drgawki, zwłaszcza w przypadku w przypadku niewłaściwego zastosowania produktu leczniczego (patrz: punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia oka			- zaburzenia widzenia, w tym upośledzenie widzenia kolorów
Zaburzenia naczyniowe			- złe samopoczucie z niedociśnieniem tętniczym, z utratą świadomości lub bez (zwykle po zbyt szybkim wstrzyknięciu dożylnym, w wyjątkowych przypadkach po podaniu doustnym), - zakrzepica żył lub tętnic w różnych częściach ciała
Zaburzenia żołądka i jelit	- biegunka - wymioty - nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		- alergiczne zapalenie skóry	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, niedociśnienie tętnicze oraz drgawki. Wykazano, że drgawki mają tendencję do występowania z większą częstością przy zwiększonej dawce.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, leki przeciwfibrynolityczne, aminokwasy
kod ATC: B02A A02.

Działanie przeciwkrwotoczne kwasu traneksamowego polega na hamowaniu fibrynolitycznej aktywności plazminy.

Kwas traneksamowy tworzy kompleks z plazminogenem; kwas traneksamowy jest związany z plazminogenem podczas przekształcenia w plazminę.

Działanie kompleksu kwasu traneksamowego z plazminą na aktywność fibryny jest słabsze niż działanie samej wolnej plazminy.

W badaniach *in vitro* wykazano, że duże dawki kwasu traneksamowego zmniejszały aktywność układu dopełniacza.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 1. roku :

Podczas przeglądu piśmiennictwa zapoznano się z informacjami na temat 12 badań dotyczących skuteczności kwasu traneksamowego w populacji dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Badania objęły łącznie 1073 dzieci, spośród których 631 otrzymało kwas traneksamowy. Większość badań była kontrolowana placebo. Badana populacja była heterogenna pod względem wieku, rodzaju zabiegu, schematu dawkowania. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie kwasu traneksamowego powoduje mniejszą utratę krwi oraz zmniejszone zapotrzebowanie na produkty krwiopochodne u dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym (ang. cardiopulmonary bypass, CPB) w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia, szczególnie u pacjentów z sinicą lub pacjentów poddawanych wielokrotnym zabiegom. Najbardziej właściwym schematem dawkowania wydaje się być:

- pierwszy wlew w bolusie w dawce 10 mg/kg mc. po wprowadzeniu do znieczulenia i przed nacięciem skóry
- wlew ciągły w dawce 10 mg/kg mc./godzinę lub wstrzyknięcie do pompy krążenia pozaustrojowego w dawce dostosowanej do zastosowanej procedury pompy, zarówno zgodnie z masą ciała pacjenta w dawce 10 mg/kg mc./godzinę, jak również zgodnie z objętością pompy,
- ostatnie wstrzyknięcie w dawce 10 mg/kg mc. na koniec krążenia pozaustrojowego.

Mimo, że badania zostały wykonane na niewielkiej grupie pacjentów, ograniczone dane wskazują, że preferowany jest wlew ciągły kwasu traneksamowego, który zapewnia utrzymanie się jego terapeutycznego stężenia w osoczu podczas trwania zabiegu.

U dzieci nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących oceny zależności dawka - skutek oraz badań farmakokinetycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w osoczu jest osiągane bardzo szybko po krótkim wlewie dożylnym, po którym stężenie w osoczu krwi spada w sposób wielowykładniczy.

Dystrybucja

W stężeniu leczniczym w osoczu krwi, kwas traneksamowy wiąże się z białkami osocza w około 3% i wydaje się, że cały ten odsetek stanowi jego wiązanie z plazminogenem. Kwas traneksamowy nie wiąże się z albuminami surowicy krwi. Początkowa objętość dystrybucji wynosi około 9 do 12 litrów.

Kwas traneksamowy przenika przez barierę łożyska. Po podaniu dwunastu ciężarnym kobietom dożylniej dawki 10 mg/kg mc., stężenie kwasu traneksamowego w surowicy krwi mieściło się w zakresie 10-53 µg/ml, natomiast stężenie we krwi pępowinowej mieściło się w zakresie 4-31 µg/ml. Kwas traneksamowy szybko przenika do płynu stawowego i błony maziowej. Po podaniu siedemnastu pacjentom poddawanych operacji kolana dożylniej dawki 10 mg/kg mc., stężenie w płynach stawowych było podobne do stężenia w odpowiadających próbkach surowicy. Stężenie kwasu traneksamowego w wielu innych tkankach stanowi jedynie niewielki ułamek stężenia występującego we krwi (mleko kobiece: 1/100; płyn mózgowo-rdzeniowy: 1/10; ciecz wodnista

oka: 1/10). Kwas traneksamowy wykryto w nasieniu, gdzie hamuje aktywność fibrynolityczną, ale nie wpływa na migrację plemników.

Eliminacja

Kwas traneksamowy jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej. Podstawową drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe poprzez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy jest równy klirensowi osoczwemu (110 do 116 ml/min). Wydalanie kwasu traneksamowego wynosi około 90% w ciągu pierwszych 24 godzin po dożylnym podaniu dawki 10 mg/kg mc. Okres półtrwania kwasu traneksamowego wynosi około 3 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Stężenie kwasu traneksamowego w osoczu krwi zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetyki kwasu traneksamowego u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W przypadku stosowania dooportunowo kwasu traneksamowego u zwierząt zaobserwowano aktywność padaczkową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z krwią przeznaczoną do transfuzji ani z roztworami zawierającymi penicylinę.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: roztwór do wstrzykiwań lub infuzji jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór do wstrzykiwań należy wyrzucić.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, to użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu przed użyciem, który zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8 °C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz: punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 6 ml zawierająca 5 ml produktu, zapakowana w blister i tekturowe pudełko.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml zawierająca 10 ml produktu, zapakowana w blister i tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań:

5 x 5 ml, 10 x 5 ml

5 x 10 ml, 10 x 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Tranexamic acid Baxter można mieszać z większością roztworów do infuzji, takich jak roztwory elektrolitów, roztwory węglowodanów, roztwory aminokwasów i roztwory dekstranu. Do tego produktu leczniczego można dodawać heparynę.

Produkt leczniczy Tranexamic acid Baxter przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO