CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tranexamic Acid Eugia, 100 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera 100 mg kwasu traneksamowego.
Każda ampułka o pojemności 5 mL zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.
Każda ampułka o pojemności 10 mL zawiera 1000 mg kwasu traneksamowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u osób 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,
  - Krwawienie z przewodu pokarmowego,
  - Zaburzenia krwotoczne układu moczowego po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego lub zabiegach chirurgicznych w obrębie dróg moczowych,
- Zabiegi chirurgiczne dotyczące ucha, nosa, gardła (wycięcie wyrośli adenoidalnych, wycięcie migdałków, 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 nie zalecono inaczej, zaleca się stosowanie następujących dawek:

1. Standardowe leczenie miejscowej fibrynolizy:

0,5 g (1 ampułka zawierająca 5 mL) do 1 g (1 ampułka zawierająca 10 mL lub 2 ampułki zawierające po 5 mL) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego (= 1 mL/minutę) dwa do trzech razy na dobę.

2. Standardowe leczenie uogólnionej fibrynolizy:

1 g (1 ampułka zawierająca 10 mL lub 2 ampułki zawierające po 5 mL) kwasu traneksamowego w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego (= 1 mL/minutę) co każde 6 do 8 godzin, równoważne 15 mg/kg mc.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku zaburzeń czynności nerek, ze względu na ryzyko kumulacji produktu leczniczego, stosowanie kwasu traneksamowego jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 krwi		Dawka dożylna	Podawanie
µmol/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
U dzieci w wieku od 1 roku, dla aktualnie zatwierdzonych wskazań opisanych w punkcie 4.1, dawkowanie wynosi około 20 mg/kg mc. na dobę. Jednak dane dotyczące skuteczności, dawkowania i bezpieczeństwa stosowania dla tych wskazań są ograniczone.

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

Osoby w podeszłym wieku
Zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne, chyba że istnieją dowody potwierdzające wystąpienie niewydolności nerek.

Sposób podawania
Podawanie jest ściśle ograniczone do powolnego wstrzyknięcia dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra zakrzepica żył lub tętnic (patrz punkt 4.4).

Stany fibrynolityczne wtórne do koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia krwi, z wyjątkiem tych, w których dominuje aktywacja układu fibrynolitycznego z ostrymi ciężkimi krwawieniami (patrz punkt 4.4).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (ryzyko kumulacji produktu leczniczego).

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 poniżej wskazań i sposobu podawania:
- Wstrzyknięcia dożylne należy wykonywać bardzo powoli.
- Nie należy podawać kwasu traneksamowego domięśniowo.

Drgawki
W trakcie leczenia kwasem traneksamowym zgłaszano przypadki drgawek. W zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass graft, 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 pooperacyjnych była taka sama jak u pacjentów nieleczonych.

Zaburzenia widzenia
Należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zaburzenia widzenia, w tym osłabienie widzenia, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia kolorów, a w razie potrzeby należy przerwać leczenie. W przypadku ciągłego, długotrwałego stosowania kwasu traneksamowego w postaci roztworu do wstrzykiwań, wskazane jest regularne wykonywanie badań okulistycznych (badania oczu, w tym badania ostrości widzenia, widzenia barw, dna oka, pola widzenia itp.). W przypadku patologicznych zmian ocznych, zwłaszcza chorób siatkówki, lekarz po konsultacji ze specjalistą, powinien zdecydować indywidulanie w każdym przypadku, czy konieczne jest długotrwałe stosowanie kwasu traneksamowego w postaci roztworu do wstrzykiwań.

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

Zdarzenia 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 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie rodzinnym (pacjenci z dużym ryzykiem trombofilii), kwas traneksamowy w postaci roztworu do wstrzykiwań 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 (ang. disseminated intravascular coagulation, 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. Charakterystycznie, profil hematologiczny jest zbliżony do następującego: skrócony czas lizy skrzepu euglobulinowego, wydłużony czas protrombinowy, zmniejszone stężenie fibrynogenu w osoczu, czynników V i VIII, plazminogenu, plazminy i alfa-2 makroglobuliny; prawidłowe stężenie P i P-kompleksu w osoczu krwi, tzn. czynników II (protrombiny), VIII i X oraz zwiększone stężenie produktów degradacji fibrynogenu; prawidłowa liczba płytek krwi. Powyższe zakłada, że podstawowy stan chorobowy nie modyfikuje samodzielnie różnych elementów tego profilu. 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 jest dostępne odpowiednie zaplecze laboratoryjne hematologiczne oraz fachowa wiedza na ten temat.

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. Teoretycznie, istnieje ryzyko zwiększonego

potencjału tworzenia skrzepliny, np. w przypadku jednoczesnego stosowania estrogenów. Alternatywnie, przeciwfibrynolityczne działanie produktu leczniczego może być antagonizowane przez leki trombolityczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża
Brak danych lub istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania kwasu traneksamowego u kobiet w ciąży.

W rezultacie, chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, w celu zachowania ostrożności, nie zaleca się stosowania kwasu traneksamowego podczas pierwszego trymestru ciąży.

Ograniczone dane kliniczne dotyczące zastosowania kwasu traneksamowego w różnych stanach klinicznych związanych z krwotokiem podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży nie wykazały 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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane według częstości występowania. W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	**Często ≥ 1/100 do < 1/10**	**Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100**	**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki, zwłaszcza w przypadku niewłaściwego zastosowania produktu leczniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia widzenia kolorów

Zaburzenia naczyniowe			Złe samopoczucie z niedociśnieniem tętniczym, z utratą świadomości lub bez (zwykle po zbyt szybkim wstrzyknięciu dożylnym, wyjątkowo po podaniu doustnym) Zakrzepica żył lub tętnic w różnych częściach ciała
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności		
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych		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 wraz ze zwiększeniem dawki.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, leki przeciwfibrynolityczne, aminokwasy
Kod ATC: B02AA02

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 kwas traneksamowy - plazmina na aktywność fibryny jest słabsze niż działanie samej wolnej plazminy.

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 1 roku
Podczas przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano 12 badań dotyczących skuteczności kwasu traneksamowego w populacji dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, badania objęły łącznie 1 073 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. na godzinę lub wstrzyknięcie do pompy krążenia pozaustrojowego w dawce dostosowanej do procedury CPB, albo zgodnie z masą ciała pacjenta w dawce 10 mg/kg mc., albo zgodnie z objętością pompy, ostatnie wstrzyknięcie w dawce 10 mg/kg mc. na koniec CPB.

Mimo iż badania zostały wykonane na niewielkiej grupie pacjentów, ograniczone dane wskazują, że korzystniejszy jest wlew ciągły, gdyż zapewnia on utrzymanie terapeutycznego stężenia leku w osoczu podczas zabiegu.

Nie przeprowadzono żadnych szczegółowych badań dotyczących oceny zależności dawka-efekt oraz badań farmakokinetycznych u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w osoczu jest osiągane szybko po krótkim wlewie dożylnym, po czym jego 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 to być w pełni uzasadnione jego wiązaniem z plazminogenem. Kwas traneksamowy nie wiąże się z albuminami surowicy krwi. Początkowa objętość dystrybucji wynosi około 9 do 12 litrów.

Kwas traneksamowy przenika przez łożysko. Po podaniu dożylnym dawki 10 mg/kg mc. 12 kobietom w ciąży, 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 dożylnym dawki 10 mg/kg mc. 17 pacjentom poddanym operacji kolana, stężenia w płynach stawowych były podobne do obserwowanych w odpowiednich próbkach surowicy. Stężenie kwasu traneksamowego w wielu innych tkankach jest ułamkiem tego, który jest obserwowany we krwi (mleko kobiece, 1/100; płyn mózgowo-rdzeniowy, 1/10; ciecz wodnista, 1/10). Kwas traneksamowy wykryto w nasieniu, gdzie hamuje aktywność fibrynolityczną, ale nie wpływa na migrację plemników.

Eliminacja
Kwas traneksamowy jest głównie wydalany z moczem w niezmienionej postaci. Główną drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe poprzez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy jest równy klirensowi osoczowemu (110 do 116 mL/minutę). 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 w osoczu zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U zwierząt, którym podano kwas traneksamowy drogą dokanałową, obserwowano działanie epileptogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Tranexamic Acid Eugia nie należy mieszać z krwią przeznaczoną do transfuzji ani z roztworami zawierającymi penicylinę.

W przypadku braku badań zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu: Zużyć natychmiast. Niewykorzystaną część leku należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z przezroczystego szkła typu I zawierająca 5 mL lub 10 mL roztworu do wstrzykiwań. W celu ułatwienia łamania, ampułki mogą posiadać „jednopunktowe nacięcie (ang. one-point cut, OPC)" lub mogą być „nacięte". Ampułki umieszczane są w tekturowym pudełku z nadrukiem.

Wielkości opakowań:
Pojemność 5 mL: 1, 5, 6, 10 i 100 ampułek w tekturowym pudełku.
Pojemność 10 mL: 5 i 10 ampułek w tekturowym pudełku.

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 Eugia można mieszać z większością roztworów do infuzji, takich jak roztwory elektrolitów, roztwory węglowodanów, roztwory aminokwasów i roztwory dekstranu. Do produktu leczniczego Tranexamic Acid Eugia można dodawać heparynę.

Produkt leczniczy Tranexamic Acid Eugia jest przeznaczony 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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, level 2
Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO