

2. juli 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Tranexamsyre "Pfizer", injektionsvæske, opløsning, til intravenøs anvendelse

0. D.SP.NR.
22646

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Tranexamsyre "Pfizer"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Tranexamsyre 100 mg/ml.

Hver ampul med 1 ml indeholder 100 mg tranexamsyre.

Hver ampul med 5 ml indeholder 500 mg tranexamsyre.

Hver ampul med 10 ml indeholder 1000 mg tranexamsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning, til intravenøs anvendelse.

Klar, farveløs opløsning med pH 6,5-8,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tranexamsyre er indiceret til voksne og børn over 1 år til forebyggelse og behandling af blødninger forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse.

Specifikke indikationer omfatter:

- Blødning forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse, f.eks.
 - Menoragi og metroragi
 - Gastrointestinal blødning
 - Hæmorageiske urinvejssygdomme i fortsættelse af prostatakirurgi eller kirurgiske indgreb i urinvejene

- Øre-næse-halskirurgi (adenodektomi, tonsillektomi, tandudtrækning)
- Gynækologisk operation eller fødselsrelaterede sygdomme
- Thoraxkirurgi og abdominalkirurgi og andre større kirurgiske indgreb, f.eks. kardiovaskulær kirurgi
- Kontrol af blødning forårsaget af administration af fibrinolytika.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Medmindre andet er ordineret, anbefales følgende dosering:

1. Standardbehandling ved lokal fibrinolyse:
0,5 g (1 ampul med 5 ml) til 1 g (1 ampul med 10 ml eller 2 ampuller med 5 ml) tranexamsyre som langsom intravenøs injektion eller infusion (= 1 ml/min.) 2-3 gange dagligt
2. Standardbehandling ved generel fibrinolyse:
1 g (1 ampul med 10 ml eller 2 ampuller med 5 ml) tranexamsyre som langsom intravenøs injektion eller infusion (= 1 ml/min.) hver 6.-8. time, svarende til 15 mg/kg kropsvægt.

Nedsat nyrefunktion

Tranexamsyre er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion pga. risiko for akkumulering (se pkt. 4.3). Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion skal dosis nedsættes i henhold til serumkreatinin:

Serumkreatinin		Dosis i.v.	Administration
mikromol/l	mg/10 ml		
120-249	1,35-2,82	10 mg/kg	Hver 12. time
250-500	2,82-5,65	10 mg/kg	Hver 24. time
> 500	> 5,65	5 mg/kg	Hver 24. time

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Dosis til børn over 1 år ved de godkendte indikationer, som er beskrevet i pkt. 4.1, er ca. 20 mg/kg/døgn. Data vedrørende virkning, dosering og sikkerhed ved disse indikationer er dog begrænsede.

Virkning, dosering og sikkerhed af tranexamsyre til børn i forbindelse med hjertekirurgi er ikke fuldt klarlagt. De foreliggende data er begrænsede og er beskrevet i pkt. 5.1.

Ældre

Dosisnedsættelse er ikke nødvendig, medmindre der er tegn på nedsat nyrefunktion.

Administration

Tranexamsyre skal udelukkende administreres som langsom intravenøs injektion eller infusion (se pkt. 6.6) af maksimalt 1 ml per minut.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Akut venetrombose eller arteriel trombose (se pkt. 4.4)
- Fibrinolytiske forhold som følge af dissemineret intravaskulær koagulation undtagen tilfælde med overvejende aktivering af det fibrinolytiske system med akut alvorlig blødning (se pkt. 4.4)
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (risiko for akkumulering)
- Kramper i anamnesen
- Intratekal og intraventrikulær injektion, intracerebral applikation (risiko for cerebralt ødem og kramper)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indikationer og administration angivet ovenfor skal overholdes meget nøje:

- Intravenøse injektioner eller infusioner skal gives meget langsomt (maks. 1 ml per minut)
- Tranexamsyre må ikke gives intramuskulært

Kramper

Der er set tilfælde af kramper i forbindelse med behandling med tranexamsyre. Ved koronararterie-bypass-operation (CABG) ses de fleste tilfælde efter intravenøs (i.v.) injektion af høje doser tranexamsyre. Ved administration af de anbefalede lavere doser af tranexamsyre er hyppigheden af post-operative kramper på samme niveau som hos ubehandlede patienter.

Synsforstyrrelser

Der bør udvises opmærksomhed over for mulige synsforstyrrelser, herunder nedsat syn, sløret syn og påvirket farvesyn, og om nødvendigt skal behandlingen seponeres. Ved kontinuerlig langtidsbehandling med tranexamsyre-injektionsvæske er regelmæssig øjenkontrol (øjenundersøgelser herunder visuel skarphed, farvesyn, fundus, synsfelt etc.) indiceret. Ved patologiske øjenforandringer, især ved sygdomme i retina, må lægen i hvert enkelt tilfælde og efter at have konsulteret en specialist afgøre, om langtidsbehandling med tranexamsyre-injektionsvæske er nødvendig.

Hæmaturi

Ved hæmaturi i de øvre urinveje er der øget risiko for obstruktion af ureter.

Tromboemboliske hændelser

Før administration af tranexamsyre skal risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme vurderes. Hos patienter med tromboemboliske sygdomme i anamnesen eller med øget familiær forekomst af tromboemboliske hændelser (patienter med høj risiko for trombofili) bør tranexamsyre-injektionsvæske kun anvendes, hvis der er tale om en stærk medicinsk indikation ifølge vurdering af en læge med særlig kendskab til hæmostasiologi og kun under nøje overvågning (se pkt. 4.3).

Tranexamsyre bør administreres med forsigtighed til patienter i behandling med orale kontraceptiva på grund af øget risiko for tromboser (se pkt. 4.5).

Dissemineret intravaskulær koagulation

Patienter med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) bør i de fleste tilfælde ikke behandles med tranexamsyre (se pkt. 4.3). Hvis tranexamsyre gives, skal det forbeholdes patienter, som primært har aktivering af det fibrinolytiske system med akut alvorlig blødning.

Karakteristisk nærmer den hæmatologiske profil sig følgende: nedsat euglobulin clot-lysetid; forlænget protrombintid; nedsat plasmaniveau af fibrinogen, faktor V og VIII, plasminogenfibrinolysin og alfa-2 makroglobulin; normale plasmaniveauer af P og P-kompleks, dvs. faktor II (protrombin), VIII og X; øgede plasmaniveauer af fibrinogennedbrydningsprodukter; normal blodpladetælling. Det førømtalte forudsætter, at den underliggende sygdomstilstand ikke i sig selv ændrer de forskellige elementer i profilen. I sådanne akutte tilfælde er en enkelt dosis på 1 g tranexamsyre hyppigst tilstrækkelig til at kontrollere blødningen. Administration af tranexamsyre ved DIC bør kun overvejes, hvis passende hæmatologiske laboratoriefaciliteter og ekspertise er tilgængelig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Samtidig behandling med antikoagulantia skal ske under nøje supervision af en læge med erfaring inden for området.

Lægemidler, der påvirker hæmostasen, bør gives med forsigtighed til patienter i behandling med tranexamsyre. Der er en teoretisk risiko for øget trombedannelse, for eksempel med østrogener. På den anden side kan den antifibrinolytiske virkning af lægemidlet antagoniseres med trombolytika.

4.6 Graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tranexamsyre til gravide kvinder. Som følge deraf bør tranexamsyre for en sikkerheds skyld ikke anvendes i første trimester, heller ikke selvom dyrestudier ikke indikerer teratogene virkninger.

Begrænsede kliniske data fra anvendelse af tranexamsyre i forskellige kliniske blødningssituationer under andet og tredje trimester viste ikke skadelige virkninger på fosteret. Tranexamsyre bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den mulige risiko.

Amning

Tranexamsyre udskilles i human mælk. Derfor frarådes amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om tranexamsyres virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Det er ikke undersøgt, om tranexamsyre påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger set i kliniske forsøg og efter markedsføring anføres nedenfor i henhold til systemorganklasse.

Bivirkningstabel

Rapporterede bivirkninger fremgår af nedenstående tabel. Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA's primære systemorganklasser. Inden for hver enkelt systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke kendt	- Overfølsomhedsreaktion er herunder anafylaksi
Nervesystemet	Ikke kendt	- Kramper især i forbindelse med forkert anvendelse (se pkt. 4.3 og 4.4)
Øjne	Ikke kendt	- Synsforstyrrelser herunder påvirket farvesyn
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt	- Utilpashed med hypotension med eller uden bevidsthedstab (normalt som følge af for hurtig intravenøs injektion, undtagelsesvist efter oral administration) - Arterie- eller veneemboli et hvilket som helst sted
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	- Diarré - Opkastning - Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	- Allergisk dermatitis

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

Tegn og symptomer kan omfatte svimmelhed, hovedpine, hypotension og kramper. Det er blevet påvist, at kramper optræder hyppigere ved øget dosering.

Behandling af overdosering skal være understøttende.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 02 AA 02. Hæmostatika, antifibrinolytika, aminosyrer.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tranexamsyre udøver en anti-hæmoragisk virkning ved at hæmme de fibrinolytiske egenskaber af plasmin.

Et kompleks, der involverer tranexamsyre og plasminogen, dannes; tranexamsyre bindes til plasminogen, når det omdannes til plasmin.

Aktiviteten af tranexamsyre-plasmin-komplekset på aktiviteten af fibrin er lavere end aktiviteten af frit plasmin alene.

In vitro-studier viser, at høje tranexamsyredoser nedsætter komplementaktiviteten.

Pædiatrisk population

Børn over 1 år

Ved gennemgang af litteraturen findes 12 studier med børn, der gennemgår hjertekirurgi. 1.073 børn var inkluderet, og heraf fik 631 tranexamsyre. De fleste studier var placebokontrollerede. Den undersøgte population var heterogen, hvad angår alder, operationstype og dosering. Studieresultaterne for tranexamsyre tyder på nedsat blodtab og nedsat behov for blodprodukter ved hjertekirurgi på børn under kardiopulmonal bypass (KPB), hvor der er en høj risiko for blødning, især hos cyanotiske patienter og hos patienter, der opereres flere gange. Den hyppigst brugte dosering synes at være:

Første bolus på 10 mg/kg efter anæstesiinduktion og før incision af huden

Kontinuerlig infusion af 10 mg/kg/time eller injektion i hjertelungemaskinens primer med en dosis tilpasset KPB-proceduren, enten i henhold til patientens vægt med 10 mg/kg/dosis, eller i henhold til hjertelungemaskinens volumen, sidste injektion på 10 mg/kg ved afslutningen af KPB.

Selvom der kun er undersøgt hos meget få patienter, tyder de begrænsede data på, at kontinuerlig infusion er at foretrække, da det vil opretholde en terapeutisk plasmakoncentration under hele operationen.

Der er ikke gennemført studier af dosis-virkning på børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Maksimal plasmakonzentration af tranexamsyre opnås hurtigt efter kortvarig intravenøs infusion, hvorefter plasmakonzentrationen falder på multi-eksponentiel måde.

Distribution

Tranexamsyres binding til plasmaproteiner er ca. 3% ved terapeutiske plasmaniveauer, og dette synes udelukkende at skyldes binding til plasminogen. Tranexamsyre bindes ikke til serumalbumin. Det initiale fordelingsvolumen er ca. 9-12 liter.

Tranexamsyre passerer placenten. Efter intravenøs injektion af 10 mg/kg til 12 gravide kvinder lå koncentrationen af tranexamsyre i serum i intervallet 10-53 mikrogram/ml, mens den i navlestrengsblod lå mellem 4 og 31 mikrogram/ml. Tranexamsyre diffunderer hurtigt ud i ledvæsken og synovialmembranen. Hos 17 patienter, der gennemgik knæoperation, var koncentrationen i ledvæsken den samme som i tilsvarende serumprøver, efter en intravenøs injektion på 10 mg/kg. Koncentrationen af tranexamsyre i en række andre væv er lavere end i blodet (i mælk 1/100; i cerebrospinalvæske 1/10; i kammervæske 1/10). Tranexamsyre er fundet i sæd, hvor den hæmmer fibrinolytisk aktivitet, men ikke påvirker spermatozommigration.

Elimination

Tranexamsyre udskilles overvejende i urinen i uomdannet form. Urinudskillelse via glomerulær filtration er den primære eliminationsvej. Den renale clearance svarer til plasma-clearance (110-116 ml/min). Udskillelsen af tranexamsyre er ca. 90% inden for de første 24 timer efter intravenøs administration af 10 mg/kg. Halveringstiden af tranexamsyre er ca. 3 timer.

Andre særlige populationer

Plasmakonzentrationen øges hos patienter med nyresvigt. Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier hos børn.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Epileptogen aktivitet er set hos dyr efter intratekal administration af tranexamsyre.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med blod eller infusionsvæsker, der indeholder penicillin, som inaktiveres heraf.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter første åbning: Injektionsvæsken er kun til engangsbrug. Ikke anvendt injektionsvæske skal bortskaffes.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes med det samme, er anvendelse af andre opbevaringstider og – betingelser på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsbetingelser af produktet efter åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Ampuller.

Pakninger med 5, 6 eller 10 ampuller (Type I glas) af 5 ml i en karton. Hver ampul indeholder 500 mg tranexamsyre.

Pakninger med 10 ampuller (Type I glas) af 10 ml i en karton. Hver ampul indeholder 1000 mg tranexamsyre.

Multipakning med 10 x 1 ampul (Type I glas) med 5 ml i en karton. Hver ampul indeholder 500 mg tranexamsyre.

Multipakning med 10 x 1 ampul (Type I glas) med 10 ml i en karton. Hver ampul indeholder 1000 mg tranexamsyre.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Tranexamsyre "Pfizer" kan blandes med følgende infusionsvæsker:

Elektrolytopløsninger, kulhydratopløsninger, aminosyreopløsninger og dextranopløsninger. Tranexamsyre "Pfizer" injektionsvæske kan endvidere blandes med heparin.

Tranexamsyre "Pfizer" er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMMER)

37516

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. marts 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
2. juli 2019