

Bilag III

Produktresume, etikettering og indlægsseddel

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lægemidler, der indeholder tranexamsyre
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af blødninger forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse hos voksne og børn over 1 år.

Specifikke indikationer omfatter:

- Blødning forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse, f.eks.
 - o Menoragi og metroragi
 - o Gastrointestinal blødning
 - o Hæmorrhagiske urinvejssygdomme i fortsættelse af prostatakirurgi eller kirurgiske indgreb i urinvejene
- Øre-næse-halskirurgi (adenotomi, 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 (= 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 (= 1 ml/min.) hver 6.-8. time, svarende til 15 mg/kg.

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
µmol/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.

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:

- Intravenøs injektion skal gives meget langsomt
- 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-lyse-tid; forlænget protrombintid; nedsat plasmaniveau af fibrinogen, faktor V og VIII, plasminogenfibrinolytin 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 førnævnte 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 Fertilitet, graviditet og amning

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

Graviditet

Der er utilstækkelige kliniske 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

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. Frekvenser er defineret som følger: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	- Allergisk dermatitis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	- Diarré - Opkastning - Kvalme
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
Immunsystemet	Ikke kendt	- Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaksi

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, antifibrinolytika

ATC-kode: B 02 AA 02

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 plasmakoncentration af tranexamsyre opnås hurtigt efter kortvarig intravenøs infusion, hvorefter plasmakoncentrationen 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 placenta. Efter intravenøs injektion af 10 mg/kg til 12 gravide kvinder lå koncentrationen af tranexamsyre i serum i intervallet 10-53 µg/ml, mens den i navlestrengsblod lå mellem 4 og 31 µg/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 spermatozomigration.

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.

Særlige populationer

Plasmakoncentrationen 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 reproduktionstoksicitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse <og anden håndtering>

[Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>
3. Sådan bliver De behandlet med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre> indeholder tranexamsyre, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes hæmostatika med antifibrinolytisk virkning. Tranexamsyre er en aminosyre.

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre> anvendes til voksne og børn over 1 år til forebyggelse og behandling af blødning forårsaget af en proces i kroppen, som kaldes fibrinolyse, og som nedsætter blodets evne til at størkne.

De specifikke indikationer omfatter:

- Kraftig menstruationsblødning hos kvinder
- Mave-tarmblødninger
- Blødning i urinvejene efter prostataoperation eller operation i urinvejene
- Øre-næse-halsoperation
- Operation i hjertet eller maven eller gynækologiske operationer
- Blødning efter at De er blevet behandlet med et andet lægemiddel til at opløse blodpropper.

2. Det skal De vide, før De får <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>

De må ikke få <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>, hvis De:

- er allergisk over for tranexamsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- for tiden lider af en sygdom, hvor De får blodpropper.
- har en tilstand, der kaldes dissemineret intravaskulær koagulation, hvor blod i hele kroppen begynder at størkne.
- har nyreproblemer.
- tidligere har haft kramper.

På grund af risikoen for væskeansamling i hjernen og kramper anbefales intratekal og intra-ventrikulær injektion og intracerebral anvendelse ikke.

Hvis De mener, at noget af ovenstående gælder for Dem, eller hvis De overhovedet er i tvivl, så rådfør Dem med Deres læge, inden De får <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, hvis noget af følgende gælder for Dem, da det vil hjælpe lægen med at afgøre, om De skal have <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>:

- Hvis De har haft blod i urinen, kan <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> forårsage tilstoppede urinveje.
- Hvis De har risiko for at få blodpropper.
- Hvis De har en udbredt tendens til at danne blodpropper eller til kraftig blødning i hele kroppen (dissemineret intravaskulær koagulation) er <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>

måske ikke den rigtige behandling til Dem. Undtaget er tilfælde, hvor De har akut alvorlig blødning og blodprøver har vist, at den mekanisme, der nedsætter blodets evne til at størkne (fibrinolyse), er aktiveret.

- Hvis De lider af krampesygdom, bør De ikke få <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>. Lægen skal give den lavest mulige dosis for at undgå krampesygdom i forbindelse med behandling med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>.
- Hvis De får langtidsbehandling med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>, skal De være særligt opmærksom på ændringer i farvesynet, og om nødvendigt skal behandlingen afbrydes. Under vedvarende langtidsbehandling med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> injektionsvæske er regelmæssige øjenundersøgelser (herunder synsstyrke, farvesyn, fundus, synsfelt etc.) påkrævet. Hvis De får sygdomsforandringer i øjet, især sygdomme i nethinden, skal lægen efter at have rådspurgt en specialist afgøre, om det er nødvendigt, at De får langtidsbehandling med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> injektionsvæske.

Brug af anden medicin sammen med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, vitaminer, mineraler, naturlægemidler eller kosttilskud.

De skal især fortælle det til lægen, hvis De tager:

- anden medicin, der får blodet med at størkne, såkaldte antifibrinolytika
- medicin, der forhindrer blodet i at størkne, såkaldte trombolytika
- oral prævention (P-piller)

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>.

Tranexamsyre går over i mælken. Det frarådes at anvende <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>, hvis De ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> påvirker evnen til at køre bil eller arbejde med maskiner.

3. Sådan bliver De behandlet med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>

Voksne

De vil få <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> injektionsvæske, som en langsom injektion i en blodåre.

Lægen vil bestemme Deres dosis, og hvor lang tid De skal behandles.

Brug til børn

Hvis <lægemidler, der indeholder tranexamsyre> injektionsvæske gives til børn over 1 år, vil dosis blive udregnet efter barnets vægt. Lægen vil bestemme den korrekte dosis, og hvor lang tid barnet skal behandles.

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Hvis De har nyreproblemer, vil dosis af tranexamsyre blive nedsat i henhold til resultatet af en blodprøve (serumkreatinin).

Nedsat leverfunktion

Dosisnedsættelse er ikke nødvendig.

Administration

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre> må kun gives langsomt i en blodåre.

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre> må ikke indsprøjtes i en muskel.

Hvis De har fået for meget <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>

Hvis De har fået mere end den anbefalede dosis af <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>, kan De opleve forbigående blodtryksfald. Kontakt straks læge eller sundhedspersonale.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er set efter behandling med <lægemidler, der indeholder tranexamsyre>:

Almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- Virkninger i maven og tarmene: kvalme, opkastning, diaré

Ikke almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

- Virkninger på huden: udslæt

Ikke kendt (frekvensen kan ikke fastslås ud fra tilgængelige data)

- Alment ubehag med lavt blodtryk (hypotension), især hvis injektionen bliver givet for hurtigt.
- Blodpropper
- Virkninger på nervesystemet: kramper
- Virkninger på øjnene: synsforstyrrelser, herunder ændret farvesyn
- Virkninger på immunsystemet: allergiske reaktioner

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. Opbevaring

[Udfyldes nationalt]

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

<Lægemidler, der indeholder tranexamsyre> indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Denne indlægsseddel blev senest ændret

[Udfyldes nationalt]