

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXACYL, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg kwasu traneksamowego (*Acidum tranexamicum*).  
1 ampułka (5 ml) zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u osób dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia.

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 (wycięcie wyrostki 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, stosuje się następujące dawki:

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 od 1. roku życia, dla aktualnie zatwierdzonych wskazań opisanych w punkcie 4.1, dawkowanie mieści się w zakresie 20 mg/kg mc./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 została w pełni ustalona. Obecnie dostępne dane są ograniczone i zostały opisane w punkcie 5.1.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### Sposób podawania

Produkt należy podawać wyłącznie w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym.

## **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, podania 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 dożylna należy wykonywać bardzo powoli.
- Nie należy podawać kwasu traneksamowego domięśniowo.

### Drgawki

W trakcie leczenia kwasem traneksamowym zgłaszano przypadki drgawek. W zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, ang. Coronary Artery Bypass Graft), 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 indywidualnie 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 (DIC, ang. Disseminated Intravascular Coagulation) 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-kompleks 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 właściwa opinia 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 może być antagonizowane przez leki trombolityczne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

### Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu traneksamowego u kobiet w okresie ciąży. Dlatego, chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, w celu zachowania ostrożności 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 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 związane ze stosowaniem kwasu traneksamowego zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów z częstością ich występowania (według malejącej częstości). Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		alergiczne zapalenie skóry	wysypka polekowa o stałym umiejscowieniu
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 zaburzenia widzenia barw
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	nudności wymioty biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

### 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 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą zawierać: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, niedociśnienie tętnicze oraz drgawki. Wykazano, że drgawki mają tendencję do występowania z większą częstością wraz ze zwiększeniem dawki.

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno być wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; leki przeciwfibrynolityczne, 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 powyżej 1. roku życia:

Podczas przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano 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 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
- ostatnie wstrzyknięcie w dawce 10 mg/kg mc. na koniec krążenia pozaustrojowego (CPB).

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w surowicy 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 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 barierę łożyska. Po podaniu 12-stu ciężarnym kobietom dożylną dawkę 10 mg/kg mc., stężenie kwasu traneksamowego w surowicy krwi mieściło się w zakresie 10-53 mg/ml, natomiast stężenie we krwi pępowinowej mieściło się w zakresie 4-31 mg/ml.

Kwas traneksamowy szybko przenika do płynu stawowego i błony maziowej. Po podaniu 17-stu pacjentom poddawanych operacji kolana dożylną dawkę 10 mg/kg mc., stężenie w płynach stawowych było podobne do obserwowanego 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/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

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kwasu traneksamowego z udziałem 21. dzieci (w wieku od 2,5 do 8,7 lat o masie ciała odpowiednio od 11,5 do 25,3 kg) poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym (CPB). Odnotowano, że masa ciała była główną zmienną wpływającą na farmakokinetykę kwasu traneksamowego w tej populacji. W zakresie masy ciała badanych pacjentów (od 10 do 30 kg) klirens osoczowy zmniejszał się (od 0,95 do 0,72 ml/min./kg mc.) wraz ze wzrostem masy ciała, konsekwentnie do wzrostu okresu półtrwania w fazie eliminacji (od 10 do 12,6 godzin).

## 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 zaobserwowano aktywność padaczkorodną kwasu traneksamowego podczas jego stosowania dokanałowego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny stężony do ustalenia pH  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Kwasu traneksamowego nie należy mieszać lub podawać jednocześnie z urokinazą.  
Kwasu traneksamowego podawanego dożylnie nie należy mieszać z produktami leczniczymi zwiększającymi ciśnienie tętnicze krwi (norepinefryna, metaraminol), benzylpenicylinami, tetracyklinami, dipirydamolem i diazepamem z powodu możliwości wystąpienia zmiany barwy produktu i strąceń.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych wymagań. Chronić przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

5 ampulek po 5 ml, ze szkła bezbarwnego typu I, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/3069

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 czerwca 1993 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2009 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**