

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tranexamic acid Accord, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją czynną produktu jest kwas traneksamowy.

5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.

10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 mg kwasu traneksamowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

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,
- 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, 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 akumulacji 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:

Stężenia kreatyniny		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 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 powolnym 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 dożylnie 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 skrzepiny, 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w Tabeli poniżej. Działania niepożądane zostały przedstawione 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	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	drgawki, zwłaszcza w przypadku w przypadku niewłaściwego zastosowania produktu leczniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	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	Często	nudności wymioty biegunka
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	Niezbyt często	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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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: 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 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 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 lub wstrzyknięcie do pompy krążenia pozaustrojowego w dawce dostosowanej w procedurze, bądź zgodnie z masą ciała pacjenta w dawce 10 mg/kg mc./godzinę, bądź zgodnie z objętością pompy, 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 oraz badań farmakokinetycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w osoczu jest osiągnięte 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 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 17-stu pacjentom poddawanych operacji kolana dożylniej dawki 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.

Wydalenie

Kwas traneksamowy jest głównie wydalany z moczem w niezmienionej postaci. Główną drogą eliminacji jest wydalenie nerkowe poprzez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy jest równy klirensowi osoczowemu (110 do 116 ml/min). Wydalenie 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 specyficznych badań farmakokinetyki kwasu traneksamowego z udziałem 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 zaobserwowano aktywność padaczkorodną kwasu traneksamowego podczas jego stosowania dokanałowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kwasu traneksamowego nie należy dodawać do krwi przeznaczonej do infuzji, a także do roztworów do wstrzykiwań zawierających penicylinę.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt należy wykorzystać natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I pakowane na tacki lub w blistry, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 1 x 5 ml; 5 x 5 ml; 10 x 5 ml; 1 x 10 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 produktu leczniczego do stosowania

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23723

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

10.02.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO