

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tranexamic acid Kabi 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg kyseliny tranexamové.

Jedna 50ml lahvička obsahuje 500 mg kyseliny tranexamové.

Jedna 100ml lahvička obsahuje 1000 mg kyseliny tranexamové.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 2,8 mg sodíku.

Jedna 50ml lahvička obsahuje 137,7 mg sodíku.

Jedna 100ml lahvička obsahuje 275,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze).

Čistý, bezbarvý infuzní roztok, bez viditelných částic.

pH: 6,5–8,0

Osmolalita: 270–330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tranexamic acid Kabi je indikován u dospělých a u dětí starších 1 roku k prevenci a léčbě krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy.

Specifické indikace zahrnují:

- Krvácení způsobené generalizovanou nebo lokální fibrinolýzou jako je:
 - Menoragie a metroragie.
 - Krvácení z gastrointestinálního traktu.
 - Krvácení z močových cest, dále po operaci prostaty nebo po operačních výkonech na močovém ústrojí.
- ORL výkony (adenektomie, tonsilektomie, extrakce zubů).
- Gynekologické zákroky a poruchy související s porodem.
- Hrudní a břišní operace a další velké chirurgické zákroky, jako jsou kardiovaskulární operace.
- Léčba krvácení v důsledku podávání fibrinolytik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Pokud není uvedeno jinak, doporučují se následující dávky:

- Standardní léčba lokální fibrinolýzy: 0,5 g (1 lahvička o objemu 50 ml) až 1 g (1 lahvička o objemu 100 ml nebo 2 lahvičky o objemu 50 ml) kyseliny tranexamové pomalou intravenózní infuzí (= 10 ml/min) dvakrát až třikrát denně.
- Standardní léčba generalizované fibrinolýzy: 1 g (1 lahvička o objemu 100 ml nebo 2 lahvičky o objemu 50 ml) kyseliny tranexamové pomalou intravenózní infuzí (= 10 ml/min) každých 6 až 8 hodin, což odpovídá 15 mg/kg tělesné hmotnosti.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k riziku akumulace látky v organismu při renální insuficienci je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kyselina tranexamová kontraindikována (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin má být dávka kyseliny tranexamové snížena podle hladiny kreatininu v séru:

Sérová hladina kreatininu micromol/l	mg/10 ml	Dávka i.v.	Podání
120–249	1,35–2,82	10 mg/kg tělesné hmotnosti	každých 12 hodin
250–500	2,82–5,65	10 mg/kg tělesné hmotnosti	každých 24 hodin

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

U dětí od 1 roku se pro aktuálně schválené indikace popsané v bodě 4.1 dávka pohybuje v rozmezí 20 mg/kg/den. Údaje o účinnosti, dávkování a bezpečnosti pro tyto indikace jsou však omezené. Účinnost, dávkování a bezpečnost kyseliny tranexamové u dětí podstupujících kardiochirurgický výkon nebyly plně stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou omezené a jsou popsány v bodě 5.1.

Starší pacienti

Pokud nejsou známky selhání ledvin, není snížení dávky nutné.

Způsob podání

Pro intravenózní podání.

Podávání je přísně omezeno na pomalou infuzi (viz bod 6.6) maximálně 10 ml za minutu.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- akutní venózní nebo arteriální trombóza (viz bod 4.4).
- Fibrinolytické stavy při konzumpční koagulopatii s výjimkou stavů s převládající aktivací fibrinolytického systému s akutním závažným krvácením (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (riziko akumulace).
- Křeče v anamnéze.
- Intratekální a intraventrikulární injekce, intracerebrální aplikace (riziko edému mozku a křečí).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba striktně dodržovat výše uvedené indikace a způsob podání:

- Intravenózní infuze má být podávána velmi pomalu (maximálně 10 ml za minutu).
- Kyselinu tranexamovou nelze podávat intramuskulárně.

Křeče

Ve spojitosti s léčbou kyselinou tranexamovou byl hlášen výskyt křečí. Při operaci aortokoronárním bypassu (CABG) byla většina těchto případů hlášena po intravenózní (i.v.) injekci kyseliny tranexamové ve vysokých dávkách. Při použití doporučených nižších dávek kyseliny tranexamové byl výskyt pooperačních záchvatů stejný jako u neléčených pacientů.

Poruchy zraku

Je třeba věnovat pozornost možným poruchám zraku, včetně zhoršení zraku, rozmazanému vidění, zhoršenému barevnému vidění, a je-li to nutné, léčba má být ukončena. Při kontinuálním dlouhodobém užívání kyseliny tranexamové jsou indikována pravidelná oftalmologická vyšetření (vyšetření zraku včetně zrakové ostrosti, barvocitu, očního pozadí, zorného pole atd.). Při patologických očních změnách, zejména při onemocněních sítnice, musí lékař po konzultaci s odborníkem rozhodnout o nutnosti dlouhodobého užívání kyseliny tranexamové v každém jednotlivém případě.

Hematurie

V případě hematurie z horních močových cest existuje riziko obstrukce močové trubice.

Tromboembolické příhody

Před použitím kyseliny tranexamové je třeba zvážit rizikové faktory tromboembolické nemoci. U pacientů s tromboembolickou chorobou v anamnéze nebo u pacientů se zvýšeným výskytem tromboembolických příhod v rodinné anamnéze (pacienti s vysokým rizikem trombofilie) nemá být kyselina tranexamová podávána pouze v případě závažných lékařských indikací po konzultaci s lékařem se zkušenostmi s hemostázou a pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.3).

Kyselina tranexamová má být podávána s opatrností pacientům užívajícím perorální antikoncepci kvůli zvýšenému riziku trombózy (viz bod 4.5).

Diseminovaná intravaskulární koagulace

Pacienti s diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC) nemají být ve většině případů léčeni kyselinou tranexamovou (viz bod 4.3). Pokud je podávána kyselina tranexamová, musí být omezena na ty, u kterých je převládající aktivace fibrinolytického systému s akutním závažným krvácením.

Charakteristicky se hematologický profil blíží následujícímu: snížená doba lýzy euglobulinové sraženiny; prodloužený protrombinový čas; snížené plazmatické hladiny fibrinogenu, faktorů V a VIII, plazminogenu, fibrinolysinu a alfa-2 makroglobulinu; normální plazmatické hladiny P a P komplexu; tj. faktory II (protrombin), VIII a X; zvýšené plazmatické hladiny degradačních produktů fibrinogenu; normální počet krevních destiček. Z výše uvedeného vyplývá, že základní onemocnění samo o sobě nemá vliv na různé složky uvedeného profilu. V takových akutních případech často stačí ke kontrole krvácení jedna dávka 1 g kyseliny tranexamové. Podání kyseliny tranexamové u DIC má být zvažováno pouze tehdy, pokud je k dispozici vhodné hematologické laboratorní vybavení a odborná způsobilost.

Opatření týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje 137,7 mg sodíku v jedné 50ml lahvičce, což odpovídá 6,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 275,4 mg sodíku v jedné 100 ml lahvičce, což odpovídá 13,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Souběžná léčba antikoagulancii musí probíhat pod přísným dohledem lékaře se zkušenostmi v této oblasti. Léčivé přípravky, které mají vliv na hemostázu, mají být pacientům léčeným kyselinou tranexamovou podávány s opatrností. Existuje teoretické riziko zvýšeného potenciálu tvorby trombů, jako je tomu u estrogenů. Alternativně může být antifibrinolytický účinek léčivých přípravků antagonizován trombolitickými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o použití kyseliny tranexamové u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou pouze omezené. Použití kyseliny tranexamové se proto preventivně nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství, ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Omezené klinické údaje o použití kyseliny tranexamové u různých klinických hemoragických stavů během druhého a třetího trimestru neprokázaly škodlivý účinek na plod. Kyselina tranexamová má být používána během těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko.

Kojení

Kyselina tranexamová se vylučuje do mateřského mléka. Proto kojení není doporučováno.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o účincích kyseliny tranexamové na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence byly definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe
Poruchy nervového systému	Není známo	Křeče, zejména v případě nesprávného použití (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy oka	Není známo	Poruchy vidění včetně zhoršeného barevného vidění
Cévní poruchy	Není známo	Nevolnost s hypotenzí, se ztrátou vědomí nebo bez ní (obvykle po příliš rychle podané intravenózní injekci, výjimečně po perorálním podání) Arteriální nebo žilní trombóza v jakékoliv lokalizaci
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Alergická dermatitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Známky a příznaky mohou zahrnovat závratě, bolesti hlavy, hypotenzi a křeče.

Bylo prokázáno, že křeče mají tendenci se vyskytovat s vyšší frekvencí se zvyšující se dávkou.

Léčba předávkování je podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika, hemostatika, antifibrinolytika, aminokyseliny

ATC kód: B02AA02

Kyselina tranexamová vykazuje antihemoragickou aktivitu inhibicí fibrinolytických vlastností plasminu. K inhibici dochází tak, že kyselina tranexamová vytvoří komplex s plazminogenem během jeho přeměny na plasmin.

Takto v komplexu vázaný plasmin na kyselinu tranexamovou má nižší fibrinolytickou aktivitu než samotný volný plasmin.

Studie *in vitro* ukázaly, že vysoké dávky kyseliny tranexamové snižují aktivitu komplementu.

Pediatrická populace

Děti starší jednoho roku

Podle literárních zdrojů bylo provedeno 12 studií účinnosti v dětské kardiochirurgii, které zahrnovaly 1073 dětí, z nichž 631 dostalo kyselinu tranexamovou. Většina z nich byla kontrolována oproti placebu. Studovaná populace byla heterogenní z hlediska věku, typů operací, dávkovacích schémat. Výsledky studie s kyselinou tranexamovou naznačují snížení krevních ztrát a snížení požadavků na krevní produkty u pediatrické kardiochirurgie pod kardiopulmonálním bypassesem (CPB), kde je vysoké riziko krvácení, zejména u cyanotických pacientů nebo pacientů podstupujících opakovanou operaci. Nejčastější používaná úprava dávkování byla následující:

- první bolus 10 mg/kg po úvodu do anestezie a před incizí kůže,
- kontinuální infuze 10 mg/kg/h nebo injekce do primární pumpy CPB v dávce přizpůsobené postupu CPB, buď podle tělesné hmotnosti pacienta s dávkou 10 mg/kg, nebo podle primárního objemu pumpy CPB,
- poslední injekce 10 mg/kg na konci CPB.

Ačkoli byly studie provedeny na velmi malém počtu pacientů, omezené údaje naznačují, že je výhodnější kontinuální infuze, protože udržuje terapeutickou plazmatickou koncentraci po celou dobu operace.

U dětí nebyla provedena žádná specifická studie účinku na dávku nebo farmakokinetická studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace kyseliny tranexamové je dosaženo rychle po krátké intravenózní infuzi, po níž plazmatické koncentrace multiexponenciálně klesají.

Distribuce

Vazba kyseliny tranexamové na plazmatické bílkoviny je při terapeutických hladinách v plazmě asi 3 % a zdá se, že je plně odůvodněna její vazbou na plazminogen. Kyselina tranexamová se neváže na sérový albumin. Počáteční distribuční objem je přibližně 9 až 12 litrů.

Kyselina tranexamová prochází placentou. Po podání intravenózní injekce 10 mg/kg dvanácti těhotným ženám se koncentrace kyseliny tranexamové v séru pohybovala v rozmezí 10–53 µg/ml, zatímco koncentrace v pupečnickové krvi byla v rozmezí 4–31 µg/ml. Kyselina tranexamová rychle difunduje do kloubní tekutiny a synoviální membrány. Po podání intravenózní injekce 10 mg/kg sedmnácti pacientům podstupujícím operaci kolene byly koncentrace v kloubních tekutinách podobné jako v odpovídajících vzorcích séra. Koncentrace kyseliny tranexamové v řadě dalších tkání je zlomkem koncentrace pozorované v krvi (mateřské mléko jedna setina; mozkomíšni mok jedna desetina; komorová voda jedna desetina). Kyselina tranexamová byla zjištěna ve spermatu, kde inhibuje fibrinolytickou aktivitu, ale neovlivňuje migraci spermií.

Eliminace

K vylučování léčivé látky v nezměněné formě dochází především močí. Hlavní cestou eliminace je glomerulární filtrace moči.

Renální clearance odpovídá plazmatické clearance (110 až 116 ml/min). Po intravenózním podání kyseliny tranexamové v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti se během prvních 24 hodin vyloučí 90% dávky. Poločas eliminace kyseliny tranexamové je přibližně 3 hodiny.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Plazmatické koncentrace se zvyšují u pacientů s renálním selháním.

Pediatrická populace

U dětí nebyla provedena žádná specifická farmakokinetická studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu, reprodukční toxicity a vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U zvířat, jimž byla kyselina tranexamová podána intratekálně, byla zaznamenána epileptogenní aktivita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s krevní transfuzí nebo s roztoky obsahujícími penicilin.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Tento infuzní roztok je pouze k jednorázovému podání. Nespotřebovaný roztok musí být zlikvidován. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní roztok je dodáván v polyethylenových 50 ml nebo 100 ml lahvičkách (KabiPac), primárních obalech uzavřených víčkem s pryžovou zátkou umožňující vsunutí jehly nebo hrotu, v balení po 10, 20, 40 a 50 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Tranexamic acid Kabi je určen k jednorázovému podání; nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda je čirý a bezbarvý. Nemá se používat, pokud jsou pozorovány jakékoli viditelné částice.

Přípravek Tranexamic acid Kabi lze mísit s většinou infúzních roztoků, jako jsou roztoky elektrolytů, roztoky sacharidů, roztoky aminokyselin a roztoky dextranů.

K infuznímu roztoku přípravku Tranexamic acid Kabi lze přidat heparin.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/533/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 1. 2024