

 23. maj 2016

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pilexam, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28665

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pilexam

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml indeholder: Tranexamsyre 100 mg.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning.

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

**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.
* Menoragi og metroragi
* Gastrointestinal blødning
* Hæmoragiske 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 indgivelsesmåde**

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 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 |
| μmol/l | mg/10 ml |
| 120-249 | 1,35-2,82 | 10 mg/kg kropsvægt | Hver 12. time |
| 250-500 | 2,82-5,65 | 10 mg/kg kropsvægt | Hver 24. time |
| > 500 | > 5,65 | 5 mg/kg kropsvægt | 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, 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 føromtalte 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 skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om tranexamsyres virkning på fertilitet.

Graviditet

Der er utilstrækkelige 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.

**4.7 Virkninger 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. Frekvenser er defineret som følger: meget almindelige (≥ 1/10), almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 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
 |

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](http://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.

**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 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**

 Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

 Pilexam injektionsvæske må ikke blandes med blod eller infusionsvæsker, der indeholder penicillin.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Klart glas type I ampuller på 5 ml. Æsker med 10 ampuller à 5 ml.

 Klart glas type I ampuller på 10 ml. Æsker med 10 ampuller à 10 ml.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pilum Pharma A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 51944

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. februar 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. maj 2016