

28. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tranexamic acid "Stragen", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

 28588

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tranexamic acid "Stragen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg tranexamsyre.

 1 ampul med 5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 500 mg tranexamsyre.

 1 ampul med 10 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 1000 mg tranexamsyre.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning

 Klar, farveløs til lysegul opløsning med en pH-værdi på 6,5-7,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tranexamsyre er indiceret til voksne og børn over 1 år til forebyggelse og behandling af blødninger forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse

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 administration**

**Dosering**

Voksne

Med mindre 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 eller infusion (= 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 eller infusion (= 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/100 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 eller infusion (se pkt. 6.6) på maksimalt 1 ml per minut.

**TRANEXAMSYRE MÅ KUN ADMINISTRERES INTRAVENØST og må ikke administreres intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.3 og 4.4).**

FOR AT MINDSKE RISIKOEN FOR FATALE MEDICINERINGSFEJL PÅ GRUND AF FORKERT ADMINISTRATIONSVEJ AF TRANEXAMSYRE, ANBEFALES DET KRAFTIGT AT MÆRKE SPRØJTERNE INDEHOLDENDE TRANEXAMSYRE (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.6).

**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, epidural 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 eller infusion skal gives meget langsomt (maksimalt 1 ml per minut for injektioner)
* Tranexamsyre må ikke gives intramuskulært

Risiko for medicineringsfejl på grund af forkert administrationsvej

Tranexamic acid Stragen er kun til intravenøs anvendelse. Intratekal, epidural, intraventrikulær og intracerebral brug af Tranexamic acid Stragen er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Alvorlige bivirkninger, herunder hændelser med dødelig udgang, er blevet rapporteret, når tranexamsyre fejlagtigt er blevet administreret intratekalt. Disse hændelser har omfattet kraftige smerter i ryg, sæderegion og underekstremiteter, myoklonus og generaliserede anfald samt hjertearytmi.

Der bør tages særlige forholdsregler for at sikre den korrekte administrationsvej for Tranexamic acid Stragen. Sundhedspersonale bør være opmærksomme på risikoen for at forveksle Tranexamic acid Stragen med andre injicerbare lægemidler, hvilket kan medføre utilsigtet intratekal administration af Tranexamic acid Stragen. Dette omfatter især intratekalt administrerede injicerbare lægemidler, som måske kan blive anvendt i det samme forløb som tranexamsyre.

Sprøjter, der indeholder Tranexamic acid Stragen bør være tydeligt mærket med den intravenøse administrationsvej.

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 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 er nødvendig.

Hæmaturi

Ved hæmaturi i de øvre urinveje er der øget risiko for urinvejsoobstruktion i de nedre urinveje.

Hvis urinvejsobstruktionen ikke bliver behandlet, kan det føre til alvorlige konsekvenser, såsom nyreinsufficiens, urinvejsinfektion, hydronefrose og anuri. Det anbefales derfor, at disse patienter med hæmaturi eller med risiko for hæmaturi i de øvre urinveje monitoreres nøje.

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 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 hormonelle 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 risiko for øget trombedannelse l ved samtidig brug af hormonelle præventionsmidler. På den anden side kan den antifibrinolytiske virkning af lægemidlet antagoniseres med trombolytika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

Tilgængelige data fra offentliggjorte studier, case serier og case-rapporter med brug af tranexamsyre til gravide kvinder i andet og tredje trimester og på fødselstidspunktet har ikke afklaret, om der er en lægemiddelrelateret risiko for abort eller bivirkninger hos moderen eller fosteret. Der er tilfælde af føtale strukturelle anormaliteter, som medførte død hos den nyfødte, efter administration af tranexamsyre til moderen ved undfangelsen eller i det første trimester af graviditeten; på grund af andre konfunderende faktorer er det dog uklart, om der er risiko for større fødselsdefekter ved brug af tranexamsyre under graviditeten.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Tranexamsyre passerer gennem placenta. Koncentrationen i navlestrengsblod efter intravenøs injektion på 10 mg/kg til gravide kvinder er ca. 30 mg/L, lige så høj som i moderens blod.

Der var 13 kliniske forsøg, der beskrev føtale og/eller neonatale funktionelle problemer såsom lav Apgar score, neonatal sepsis og cephalohæmatom, og 9 kliniske forsøg, der beskrev ændringer i vækst, herunder lav fødselsvægt og for tidlig fødsel ved 22-36 ugers svangerskab, hos fostre og spædbørn, som var blevet udsat for tranxamsyre *in utero*.

Når der skal tages beslutning om brug af tranexamsyre under graviditet, bør den potentielle risiko for fosteret ved administration af tranexamsyre altid tages i betragtning sammen med moderens kliniske behov for tranexamsyre; en præcis risk-benefit-vurdering bør være afgørende for lægens beslutning.

Amning

I offentliggjort litteratur rapporteres tilstedeværelse af tranexamsyre i human mælk. Der er begrænsede data om virkningen af tranexamsyre på et barn, der ammes, eller om virkningerne på mælkeproduktionen. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør tages i betragtning sammen med moderens kliniske behov for tranexamsyre og eventuelle mulige bivirkninger for det ammede barn af tranexamsyre eller af den tilgrundliggende tilstand hos moderen.

På grund af begrænsede data kan nogen endelig vurdering om brugen af tranexamsyre under amning ikke klarlægges.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om tranexamsyres virkning på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 | * Overfølsomhedsreaktio-ner, 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. Sundhedspersoner 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)

**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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, antifibrinolytika, aminosyrer.

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 tranexamsyre-doser 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.

* 1. **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.

Andre særlige populationer

Plasmakoncentrationen øges hos patienter med nyresvigt.

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier hos børn.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenese og mutagenese.

Ingen tegn på karcinogenicitet eller mutagenicitet blev observeret i konventionelle forsøg med tranexamsyre.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsforsøg (studier af fertilitet og tidlig fosterudvikling, studier af embryo-føtal udvikling samt præ- og postnatale studier) havde tranexamsyre ingen utilsigtede virkninger på reproduktionsparametrene hos mus, rotter og kaniner ved klinisk relevante doser.

Generel toksikologi

Retinal toksicitet er blevet observeret i non-kliniske forsøg med tranexamsyre. Den observerede toksicitet var kendetegnet ved retinal atrofi, der begyndte med ændringer i det retinale pigmentepithel og udviklede sig til nethindeløsning hos katte. Toksiciteten så ud til at være dosisrelateret og ændringerne var delvist reversible ved lavere doser. Virkningerne (hvoraf nogle var helt reversible) blev observeret hos katte ved klinisk relevante doser; virkningerne hos hunde blev kun observeret ved flere gange den kliniske dosis.

Forsøg tyder på, at den underliggende mekanisme kan være relateret til en forbigående retinal iskæmi ved udsættelse for højere doser, som er forbundet med den kendte sympatomimetiske effekt af høje plasmaniveauer af tranexamsyre.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Vand til injektionsvæsker

 Saltsyre (til pH-regulering)

**6.2 Uforligeligheder**

 Tranexamic acid "Stragen" bør ikke tilsættes blod til transfusion eller injektioner, der indeholder penicillin.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet: 36 måneder.

Efter første åbning: Injektions-infusionsvæsken er kun til engangsbrug. Ikke anvendt injektionsvæske skal bortskaffes.

 Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C.

 Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes med det samme, er anvendelse af andre opbevaringstider og betingelser på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

 For opbevaringsbetingelser af produktet efter åbning, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Glasampuller (type I).

 Pakningsstørrelser

 5 ampuller med 5 ml og 5 ampuller med 10 ml injektionsvæske, opløsning.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Tranexamic acid "Stragen" kan blandes med elektrolytopløsninger og kulhydratopløsninger. Tranexamic acid "Stragen" kan endvidere blandes med heparin.

 Tranexamic acid "Stragen" er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Stragen Nordic A/S

 Helsingørsgade 8C

 3400 Hillerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 51664

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. januar 2025