

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid tranexamic Kabi 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține acid tranexamic 10 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține acid tranexamic 500 mg.

Fiecare flacon a 100 ml conține acid tranexamic 1000 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține sodiu 2,8 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține sodiu 137,7 mg.

Fiecare flacon a 100 ml conține sodiu 275,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă (perfuzie).

Soluție perfuzabilă limpede și incoloră, fără particule vizibile.

pH: 6,5 - 8,0

Osmolalitate: 270 - 330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acidul tranexamic este indicat la adulți și copii cu vârsta peste un an în prevenirea și tratamentul hemoragiilor determinate de fibrinoliză sistemică sau locală.

Indicațiile specifice includ:

- Hemoragie cauzată de fibrinoliză generală sau locală, cum sunt:
 - o Menoragie și metroragie
 - o Hemoragie gastro-intestinală
 - o Afecțiunile urinare asociate cu hemoragie, hemoragie consecutivă intervențiilor chirurgicale la nivelul prostatei sau procedurilor chirurgicale efectuate la nivelul tractului urinar
- Chirurgie oto-rino-laringologică (adenoidectomie, tonsilectomie, extracții dentare)
- Chirurgie ginecologică sau tulburări de cauză obstetricală
- Chirurgie toracică și abdominală și alte intervenții chirurgicale majore, cum este chirurgia cardiovasculară
- Abordarea terapeutică a hemoragiilor determinate de administrarea unui agent fibrinolic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Cu excepția cazului în care se prescrie altfel, sunt recomandate următoarele doze:

- Tratamentul standard al fibrinolizei localizate: acid tranexamic 0,5 g (un flacon a 50 ml) până la 1 g (un flacon a 100 ml sau 2 flacoane a 50 ml), administrat prin perfuzare intravenoasă lentă (= 10 ml/minut), de două până la trei ori pe zi
- Tratamentul standard al fibrinolizei sistemice: acid tranexamic 1 g (un flacon a 100 ml sau 2 flacoane a 50 ml), administrat prin perfuzare intravenoasă lentă (= 10 ml/minut), la fiecare 6 până la 8 ore, echivalent cu 15 mg/kg masă corporală (MC)

Insuficiență renală

Utilizarea acidului tranexamic este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza riscului de acumulare care apare în insuficiența renală (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dozele de acid tranexamic trebuie diminuate în funcție de valoarea concentrației plasmatică a creatininei:

Concentrația plasmatică a creatininei micromol/l	mg/10 ml	Doză i.v.	Administrare
120 până la 249	1,35 până la 2,82	10 mg/kg greutate corporală	La fiecare 12 de ore
250 până la 500	2,82 până la 5,65	10 mg/kg greutate corporală	La fiecare 24 de ore

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta peste un an, pentru indicațiile aprobate în prezent așa cum sunt descrise la pct. 4.1, dozele sunt de aproximativ 20 mg/kg corp și zi. Cu toate acestea, datele privind eficacitatea, dozele și siguranța pentru aceste indicații sunt limitate.

Eficacitatea, dozele și siguranța utilizării acidului tranexamic la copiii și adolescenții supuși intervențiilor chirurgicale la nivel cardiac nu au fost stabilite pe deplin.

Datele disponibile în prezent sunt limitate și sunt descrise la pct. 5.1.

Vârstnici

Nu este necesară scăderea dozelor, cu excepția cazului în care există semne de insuficiență renală.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Administrarea se limitează strict la perfuzarea lentă (vezi pct. 6.6) a maximum 10 ml pe minut.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tromboză venoasă sau arterială acută (vezi pct. 4.4).
- Fibrinoliză ca urmare a coagulopatiei de consum, cu excepția pacienților la care există predominant o activare a sistemului fibrinolic, cu hemoragie acută și severă (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență renală severă (risc de acumulare).
- Antecedente de convulsii.
- Injecții intratecale și intraventriculare, administrare intracerebrală (risc de edem cerebral și convulsii).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie respectate cu strictețe indicațiile și modul de administrare descrise mai sus:

- Perfuziile intravenoase trebuie administrate foarte lent (maximum 10 ml pe minut)
- Acidul tranexamic nu trebuie administrat pe cale intramusculară.

Convulsii

Au fost raportate cazuri de convulsii în asociere cu tratamentul cu acid tranexamic. În chirurgia de bypass coronarian (coronary artery bypass graft – CABG), cele mai multe dintre aceste cazuri au fost raportate ca urmare a injectării intravenoase (i.v.) în doze mari a acidului tranexamic. La utilizarea dozelor recomandate, mai scăzute, de acid tranexamic, incidența postoperatorie a convulsiilor a fost similară cu cea de la pacienții netratați.

Tulburări vizuale

Trebuie acordată atenție posibilelor tulburări vizuale, care includ afectarea acuității vizuale, vederea încețoșată, afectarea vederii cromatice, iar tratamentul trebuie întrerupt, dacă este necesar. În cazul utilizării îndelungate și continue a soluției injectabile de acid tranexamic, este indicată efectuarea de examene oftalmologice repetate (examinări ale ochilor, care includ acuitate vizuală, vedere cromatică, fund de ochi, câmp vizual etc.). În cazul modificărilor patologice oftalmice, în special în cazul afecțiunilor retiniene, medicul trebuie să decidă pentru fiecare pacient în parte, după consultarea unui specialist, necesitatea utilizării pe termen lung a soluției injectabile de acid tranexamic.

Hematurie

În cazul hematuriei de la nivelul tractului urinar superior, există un risc de obstrucție uretrală.

Evenimente tromboembolice

Înainte de a utiliza acid tranexamic, trebuie avut în vedere factorii de risc ai bolii tromboembolice. La pacienții cu antecedente de afecțiuni tromboembolice sau la cei cu incidență crescută a evenimentelor tromboembolice în antecedentele familiale (pacienți cu risc crescut de trombofilie), acidul tranexamic trebuie administrat numai dacă există o indicație medicală întemeiată, după consultarea unui medic cu experiență în hemostază și sub supraveghere medicală strictă (vezi pct. 4.3).

Acidul tranexamic trebuie administrat cu precauție la pacientele care utilizează contraceptive orale, din cauza riscului crescut de tromboză (vezi pct. 4.5).

Coagulare intravasculară diseminată

Pacienții care prezintă coagulare intravasculară diseminată (CID), în cele mai multe cazuri nu trebuie tratați cu acid tranexamic (vezi pct. 4.3). În cazul în care se administrează acid tranexamic, acesta trebuie limitat la acei pacienți la care există predominant o activare a sistemului fibrinolitic, cu hemoragie acută și severă.

În mod caracteristic, profilul hematologic este aproximativ următorul: scăderea timpului de liză a cheagului euglobulinic; prelungirea timpului de protrombină; scăderea valorilor concentrației plasmatice a fibrinogenului, factorilor V și VIII, a fibrinolizinei plasminogenului și a 2-alfa macroglobulinei; valori normale ale concentrației plasmatice a protrombinei (P) și a complexului protrombinic; adică factorii II (protrombina), VIII și X; valori crescute ale concentrației plasmatice a produșilor de degradare a fibrinogenului; o valoare normală a numărului de trombocite. Cele menționate mai sus presupun că situația bolii preexistente nu modifică în sine diferitele elemente ale acestui profil. În astfel de cazuri acute, o doză unică de acid tranexamic de 1 g este, frecvent, suficientă pentru a controla hemoragia. Administrarea acidului tranexamic în CID trebuie luată în considerare numai atunci când sunt disponibile laboratorul acreditat hematologic și expertiza adecvată.

Precauții cu privire la excipienți

Acest medicament conține sodiu 137,7 mg per flacon a 50 ml, echivalent cu 6,9 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 275,4 mg per flacon a 100 ml, echivalent cu 13,8 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile. Tratamentul simultan cu medicamente anticoagulante trebuie efectuat sub supravegherea strictă a unui medic cu experiență în acest domeniu.

Medicamentele care acționează asupra hemostazei trebuie administrate cu precauție la pacienții tratați cu acid tranexamic. Există un risc teoretic de creștere a potențialului de formare a trombilor, cum este în cazul medicamentelor cu estrogen. Alternativ, acțiunea antifibrinolică a medicamentului poate fi antagonizată cu medicamente trombolitice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Datele clinice privind utilizarea acidului tranexamic la femeile gravide lipsesc sau sunt insuficiente. Prin urmare, cu toate că studiile la animale nu indică efecte teratogene, ca măsură de precauție nu este recomandată utilizarea acidului tranexamic pe parcursul primului trimestru de sarcină.

Datele clinice limitate privind utilizarea acidului tranexamic în diferite stări clinice hemoragice în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au identificat niciun efect advers asupra fătului. Acidul tranexamic trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul așteptat justifică riscul potențial.

Alăptarea

Acidul tranexamic se excretă în laptele uman. Prin urmare, nu este recomandată alăptarea.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele acidului tranexamic asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate provenind din studiile clinice și experiența după punerea pe piață sunt enumerate mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvență necunoscută	Convulsii, în special în cazul utilizării greșite (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări oculare	Frecvență necunoscută	Tulburări vizuale, care includ afectarea vederii cromatice

Tulburări vasculare	Frecvență necunoscută	Stare generală de rău cu hipotensiune arterială, asociată sau nu cu pierderea conștienței (în general, ca urmare a injectării intravenoase prea rapide, în mod excepțional după administrare orală) Tromboză arterială sau venoasă, cu orice localizare
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree; vărsături; greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită alergică

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

Semnele și simptomele pot include amețeală, cefalee, hipotensiune arterială și convulsii. S-a arătat că există o tendință de creștere a frecvenței de apariție a convulsiilor odată cu creșterea dozei. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, antifibrinolitice, aminoacizi.
Cod ATC: B02AA02.

Acidul tranexamic exercită o acțiune antihemoragică prin inhibarea proprietăților fibrinolitice ale plasminei.

Se formează un complex format din acid tranexamic și plasminogen; acidul tranexamic fiind legat de plasminogen atunci când acesta este transformat în plasmină.

Acțiunea complexului acid tranexamic-plasmină asupra acțiunii fibrinei este mai scăzută decât activitatea plasminei libere.

Studiile *in vitro* au demonstrat că dozele crescute de acid tranexamic au scăzut activitatea complementului.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta peste un an

O analiză a literaturii de specialitate a identificat 12 studii de evaluare a eficacității la copii cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală cardiacă, care au inclus 1073 de copii, dintre care 631 au fost tratați cu acid tranexamic. Cele mai multe dintre aceste studii au fost controlate cu placebo. Populația de studiat a fost eterogenă în ceea ce privește vârsta, tipurile de intervenții chirurgicale, schemele de administrare a dozelor. Rezultatele studiilor cu acid tranexamic sugerează scăderea incidenței hemoragiei și a necesității de a utiliza produse pe bază de sânge în chirurgia cardiacă, la copii și adolescenți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass cardio-pulmonar (BCP), atunci când există un risc crescut de hemoragie, în special la pacienții cianotici sau pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale repetate. Cea mai adaptată schemă de administrare a dozelor pare să fie:

- un bolus inițial de 10 mg/kg corp, după inducerea anesteziei și înainte de incizia cutanată,
- perfuzarea continuă a 10 mg/kg corp și oră sau injectarea în lichidul de amorsare a pompei BCP (pompa de bypass cardiopulmonar) a unei doze adaptate la procedura de BCP, fie în funcție de greutatea pacientului utilizând o doză de 10 mg/kg corp, fie conform volumului lichidului de amorsare a pompei BCP,
- ultima injecție de 10 mg/kg la sfârșitul procedurii de BCP.

Chiar dacă a fost studiată la foarte puțini pacienți, există date limitate care sugerează că perfuzia continuă este preferabilă, deoarece menține concentrația plasmatică la valori terapeutice pe tot parcursul intervenției chirurgicale.

Nu a fost efectuat niciun studiu specific care să evalueze relația doză-efect sau farmacocinetica la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale acidului tranexamic se obțin rapid după o perfuzie intravenoasă scurtă, după care concentrațiile plasmatice încep să scadă într-o manieră multiexponențială.

Distribuție

Legarea acidului tranexamic de proteinele plasmatice este de aproximativ 3% la valori terapeutice ale concentrației plasmatice și pare complet explicată prin legarea acestuia de plasminogen. Acidul tranexamic nu se leagă de albumina serică. Volumul inițial de distribuție este de aproximativ 9 până la 12 litri.

Acidul tranexamic traversează bariera feto-placentară. După administrarea unei injecții intravenoase de 10 mg/kg corp la 12 femei gravide, concentrația plasmatică a acidului tranexamic a variat între 10-53 micrograme/ml, în timp ce concentrația din sângele din cordonul ombilical a variat între 4-31 micrograme/ml. Acidul tranexamic difuzează rapid în lichidul articular și membrana sinovială. După administrarea unei injecții intravenoase de 10 mg/kg corp la 17 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală la nivelul genunchilor, concentrațiile din lichidul articular au fost similare celor observate în probele de plasmă corespunzătoare. Concentrația acidului tranexamic în alte țesuturi reprezintă o fracțiune din cea observată în sânge (laptele uman, o sutime; lichidul cefalorahidian, o zecime; umoarea apoasă, o zecime). Acidul tranexamic a fost detectat în lichidul seminal, în care inhibă activitatea fibrinolitică, dar nu influențează migrația spermei.

Eliminare

Acidul tranexamic este eliminat în principal prin urină, sub forma nemetabolizată. Excreția urinară prin filtrare glomerulară este principala cale de eliminare. Clearance-ul renal este egal cu clearance-ul plasmatic (110-116 ml/min). Excreția acidului tranexamic este aproximativ 90% în primele 24 de ore de la administrarea intravenoasă a 10 mg/kg corp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a acidului tranexamic este de aproximativ 3 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatice cresc la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu a fost efectuat la copii niciun studiu specific de farmacocinetică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Activitatea epileptogenă a fost observată la animale la administrarea intratecală a acidului tranexamic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu sânge destinat transfuziei sau cu soluții care conțin peniciline.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.
Soluția perfuzabilă dintr-un flacon este numai pentru o singură utilizare. Soluția neutilizată trebuie aruncată.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea flaconului. În caz contrar, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului cu medicament, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția perfuzabilă este ambalată în flacoane din polietilenă (KabiPac), ambalaj primar închis cu un capac care conține discuri de cauciuc pentru a permite introducerea acului sau a unui vârf de perfuzor, cu 50 ml sau 100 ml și este disponibilă în cutii cu 10, 20, 40 și 50 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul cu Acid tranexamic Kabi este indicat numai pentru o singură utilizare; orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a verifica dacă este limpede și incoloră. Nu trebuie utilizat dacă se observă particule vizibile.

Acid tranexamic Kabi poate fi amestecat cu majoritatea soluțiilor perfuzabile, cum ar fi soluții de electroliți, soluții glucozate, soluții de aminoacizi și soluții de dextran.
La soluția perfuzabilă de Acid tranexamic Kabi poate fi adăugată heparină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15372/2024/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2024.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024