

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGOSPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXACYL, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg kwasu traneksamowego (*Acidum tranexamicum*).
Każda ampulka (5 ml) zawiera 500 mg kwasu traneksamowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie i leczenie krwotoków spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrynolizą u osób dorosłych i dzieci powyżej 1. roku życia.

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 podawaniaDawkowanieDorośli

Jeśli nie zalecono inaczej, stosuje się następujące dawki:

1. Standardowe leczenie miejscowej fibrynolizy:
0,5 g (1 ampulka zawierająca 5 ml) do 1 g (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 (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 kumulacji 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:

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi		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 od 1. roku życia, 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 żylna lub tętnicza (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).

Drgawki w wywiadzie.

Wstrzyknięcia dooponowe i dokomorowe, podania domózgowe (ryzyko wystąpienia obrzęku mózgu i drgawek).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy ściśle przestrzegać podanych poniżej wskazań i sposobu podawania:

- Wstrzyknięcia dożylna 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 zwrócić uwagę na możliwe do wystąpienia zaburzenia widzenia, w tym upośledzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia kolorów a w razie potrzeby 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 wysokim 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 środki 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 rozważyć 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, antyfibrynolityczne 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.

Lista działań niepożądanych w układzie tabelarycznym

Zgłaszane działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli poniżej. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z ich częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione według malejącej ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	- Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	- Drgawki, zwłaszcza w przypadku niewłaściwego zastosowania produktu (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia oka	Nieznana	- Zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia widzenia barw
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	- Złe samopoczucie z niedociśnieniem tętniczym, z lub bez utraty świadomości (zwykle po zbyt szybkim wstrzyknięciu dożylnym, wyjątkowo po podaniu doustnym) - Zakrzepica żylna lub tętnicza w różnych częściach ciała
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	- Nudności - Wymioty - Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować 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: B02AA02

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 powyżej 1. roku życia:

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 produktu do pompy do krążenia pozaustrojowego (CPB, ang. *cardiopulmonary bypass*) w dawce zgodnej z procedurą krążenia pozaustrojowego, lub stosownie do masy ciała pacjenta w dawce 10 mg/kg mc., lub w zależności od objętości krwi tłoczony przez pompę, ostatnie wstrzyknięcie w dawce 10 mg/kg mc. na koniec krążenia pozaustrojowego (CPB).

Pomimo badań przeprowadzonych na niewielkiej grupie pacjentów, ograniczone dane wskazują, że preferowany jest wlew ciągły kwasu traneksamowego, ponieważ może to spowodować utrzymanie się jego terapeutycznego stężenia w osoczu podczas trwania zabiegu.

U dzieci nie przeprowadzono specyficznych badań farmakokinetycznych lub dotyczących oceny zależności dawka-skutek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie kwasu traneksamowego w osoczu jest osiągane 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 dożylnej dawki 10 mg/kg mc., stężenie kwasu traneksamowego w surowicy krwi mieściło się w zakresie 10-53 mg/ml, natomiast stężenie we krwi pępowinowej mieściło się w zakresie 4-31 mg/ml. Kwas traneksamowy szybko przenika do płynu stawowego i błony maziowej. Po podaniu 17-stu pacjentom poddawanych operacji kolana dożylnej 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.

Eliminacja

Kwas traneksamowy jest głównie wydalany z moczem w niezminionej postaci. Główną drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe poprzez przesączanie kłębuszkowe. Klirens nerkowy jest równy

klirensowi osocзовemu (110 do 116 ml/min.). Wydalanie 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.

U dzieci nie przeprowadzono specyficznych badań farmakokinetycznych.

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

Kwas solny 10% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kwasu traneksamowego nie należy mieszać lub podawać jednocześnie z urokinazą.

Kwasu traneksamowego podawanego dożylnie nie należy mieszać z lekami zwiększającymi ciśnienie tętnicze krwi (norepinefryna, metaraminol), benzylopenicylinami, tetracyklinami, dipirydamolem i diazepamem, z powodu możliwości wystąpienia zmiany barwy leku i strąceń.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem, w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

5 ampulek po 5 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja otwierania ampułki

Przed otwarciem ampułki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampułki.

Można delikatnie potrząsnąć ampułką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

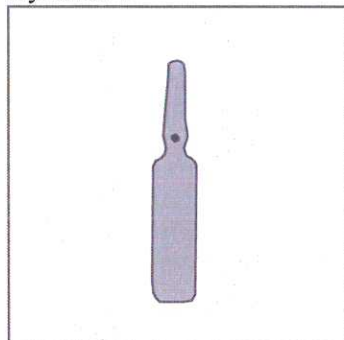
Na każdej ampułce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

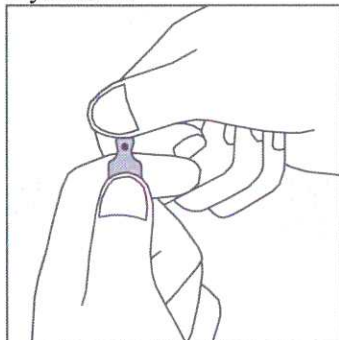
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampulki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niezużytego produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

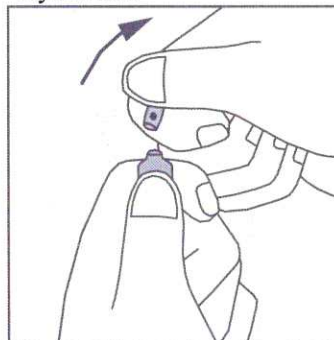
Rysunek 1



Rysunek 2



Rysunek 3



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3093

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.02.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO