

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trenolk 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 100 mg traneksaminske kisline. Ena 5 ml ampula vsebuje 500 mg traneksaminske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Traneksaminska kislina je indicirana za preprečevanje in zdravljenje krvavitev zaradi splošne ali lokalne fibrinolize pri odraslih in otrocih, starejših od enega leta.

Indikacije vključujejo:

- krvavitve zaradi splošne ali lokalne fibrinolize, kot so:
 - menoragija in metroragija,
 - krvavitev iz prebavil,
 - krvavitev v sečilih, po operaciji prostate ali kirurških posegih na sečilih;
- kirurški poseg na ušesu, nosu ali grlu (adenoidektomija, tonsilektomija, puljenje zob);
- ginekološki kirurški poseg ali bolezn zaradi poroda;
- kirurški poseg v prsnem košu ali trebuhu ter drugi večji kirurški posegi, kot je srčnožilni kirurški poseg;
- krvavitve, nastale zaradi uporabe fibrinolitikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Če ni drugače določeno, se priporočajo naslednji odmerki:

1. Priporočeno običajno zdravljenje lokalne fibrinolize:

500 - 1000 mg (1 ali 2 ampuli po 5 ml) s počasnim intravenskim injiciranjem (= 1 ml/minuto), dva-do trikrat dnevno.

2. Priporočeno običajno zdravljenje splošne fibrinolize:

1000 mg (2 ampuli po 5 ml) s počasnim intravenskim injiciranjem (1 ml/minuto), vsakih 6 do 8 ur, kar ustreza 15 mg/kg telesne mase.

Ledvična okvara

Pri ledvični insuficienci, kjer je povečano tveganje za kopičenje, je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba traneksaminske kisline kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, je treba odmerek traneksaminske kisline znižati glede na raven serumskega kreatinina:

serumski kreatinin	odmerek (i.v.)	odmerjanje
--------------------	----------------	------------

$\mu\text{mol/l}$	$\text{mg}/10 \text{ ml}$		
120 - 249	1,35 - 2,82	10 mg/kg telesne mase	na vsakih 12 ur
250 - 500	2,82 - 5,65	10 mg/kg telesne mase	na vsakih 24 ur
> 500	> 5,65	5 mg/kg telesne mase	na vsakih 24 ur

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Za trenutno odobrene indikacije, ki so opisane v poglavju 4.1, je pri otrocih, starejših od 1 leta odmerek v območju 20 mg/kg/dan. Vendar je podatkov o učinkovitosti, odmerjanju in varnosti pri teh indikacijah malo.

Učinkovitost, odmerjanje in varnost traneksaminske kisline pri otrocih, ki bodo imeli operacijo na srcu, ni bila v celoti dokazana. Trenutno razpoložljivih podatkov je malo in so opisani v poglavju 5.1.

Starejši

Zmanjšanje odmerka ni potrebno, razen pri dokazani ledvični odpovedi.

Način uporabe

Dajanje je strogo omejeno na počasno intravensko injiciranje, največ 1 ml na minuto.

TRANEKSAMINSKO KISLINO JE DOVOLJENO UPORABLJATI SAMO INTRAVENSKO, in je ne smete dajati intratekalno ali epiduralno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

ZA ZMANJŠANJE TVEGANJA SMRTNIH POSLEDIC ZDRAVILA ZARADI NEPRAVILNE POTI UPORABE TRANEKSAMINSKE KISLINE, SE MOČNO PRIPOROČA OZNAČEVANJE AMPUL, KI VSEBUJEJO TRANEKSAMINSKO KISLINO (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Akutna venska ali arterijska tromboza (glejte poglavje 4.4).

Fibrinolitična stanja po diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), razen pri tistih s prevladujočo aktivacijo fibrinolitičnega sistema z resno akutno krvavitvijo (glejte poglavje 4.4).

Huda okvara ledvic (nevarnost kopičenja).

Konvulzije v anamnezi.

Intratekalna, epiduralna, intraventrikularna injekcija in intracerebralna aplikacija (tveganje za možganski edem in konvulzije ter smrt).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zgoraj navedene indikacije in način uporabe je treba dosledno upoštevati:

- intravenske injekcije ali infuzije je treba dajati zelo počasi (največ 1 ml na minuto);
- traneksaminske kisline se ne sme dajati intramuskularno.

Tveganje napak pri zdravljenju zaradi napačne poti dajanja zdravila

Zdravilo Trenolk je samo za intravensko uporabo. Intratekalna, epiduralna, intraventrikularna in intracerebralna uporaba zdravila Trenolk je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri nenamerni intratekalni uporabi traneksaminske kisline so poročali o resnih neželenih dogodkih, vključno s smrtnimi izidi. Ti dogodki so vključevali hude bolečine v hrbtu, zadnjici in spodnjih okončinah, mioklonus in generalizirane napade ter srčno aritmijo.

Paziti je treba, da se zagotovi pravilen način dajanja zdravila Trenolk. Zdravniki se morajo zavedati možnosti mešanja zdravila Trenolk z drugimi tekočinami za injiciranje, kar lahko povzroči nenamerno intratekalno dajanje zdravila Trenolk. Sem spadajo zlasti intratekalne injekcije, ki jih je mogoče uporabiti med istim postopkom kot traneksaminsko kislino.

Ampule, ki vsebujejo zdravilo Trenolk, morajo biti jasno označene z intravenskim načinom dajanja.

Konvulzije

V povezavi z zdravljenjem s traneksaminsko kislino so poročali o primerih konvulzij. Pri kirurškem posegu vstavitve srčnega obkoda so večinoma o teh primerih poročali po intravenski (i.v.) injekciji traneksaminske kisline v visokih odmerkih.

Pri uporabi priporočenih nižjih odmerkov traneksaminske kisline je bila incidenca po-operativnih napadov konvulzij enaka kot pri nezdravljenih bolnikih.

Motnje vida

Pozornost je treba nameniti možnim motnjam vida, vključno z okvaro vida, zamegljenim vidom, motnjo barvnega vida in po potrebi zdravljenje prekiniti. Pri stalni, dolgotrajni uporabi traneksaminske kisline je treba opraviti redne oftalmološke preglede (očesni pregledi, vključno z ostrino vida, pregledom barvnega vida, očesnega ozadja (fundusa), preiskavo vidnega polja itd). Če so prisotne patološke spremembe, zlasti bolezni mrežnice, mora zdravnik po posvetu s specialistom odločiti, ali je dolgotrajno jemanje traneksaminske kisline primerno za posameznega bolnika.

Hematurija

Če pride do hematurije iz zgornjih sečil se poveča tveganje za obstrukcijo urina v spodnjih predelih sečil.

Če se obstrukcija sečil ne zdravi, lahko povzroči resne posledice, kot so ledvična insuficienca, okužbe sečil, hidronefroza in anurija. Zato je pri bolnikih s hematurijo ali tveganjem za hematurijo iz zgornjih sečil priporočljivo natančno spremljanje.

Tromboembolični zapleti

Pred uporabo traneksaminske kisline je treba razmisliti o dejavnikih tveganja za tromboembolične bolezni. Pri bolnikih z anamnezo tromboemboličnih bolezni ali pri tistih z večjo pojavnostjo tromboemboličnih dogodkov v družinski anamnezi (bolniki z visokim tveganjem za trombofilijo), se traneksaminska kislina sme dajati le, če obstaja močna medicinska indikacija po posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje v hemostaziologiji in pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne kontraceptive, je zaradi povečanega tveganja za trombozo traneksaminsko kislino treba dajati previdno (glejte poglavje 4.5).

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Bolnikov z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) v večini primerov ne smemo zdraviti s traneksaminsko kislino (glejte poglavje 4.3). Uporabo traneksaminske kisline je treba omejiti na tiste, pri katerih prevladuje aktivacija fibrinolitičnega sistema z akutno hudo krvavitvijo.

Na splošno ima hematološki profil naslednje značilnosti: zmanjšana fibrinolitična aktivnost plazme (ELT, euglobulin clot lysis time), podaljšan protrombinski čas, znižane plazemske vrednosti fibrinogena, faktorjev V in VIII, plazminogena fibrinolizina in alfa-2 makroglobulina; normalne plazemske vrednosti P in kompleksa P, to je faktorjev II (protrombina), VIII in X; povečane plazemske vrednosti razgradnih produktov fibrinogena; normalno število trombocitov. Zgoraj navedeno predpostavlja, da osnovna bolezen sama po sebi ne spremeni različnih elementov tega profila. V takih akutnih primerih za zaustavitev krvavitve pogosto zadostuje enkratni odmerek 1 g traneksaminske kisline.

O uporabi traneksaminske kisline v DIK je treba razmišljati le, če so na voljo ustrezni hematološki laboratorij in strokovno znanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Hkratno zdravljenje z antikoagulanti mora potekati pod strogim nadzorom zdravnika z izkušnjami na tem področju. Pri bolnikih, ki se zdravijo s traneksaminsko kislino je potrebna previdnost pri uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Obstaja teoretično tveganje za povečan nastanek trombov (krvnih strdkov), kot na primer pri sočasnem zdravljenju z estrogeni in/ali kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogene. Antifibrinolitični učinek zdravila lahko antagoniziramo s trombolitiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Razpoložljivi podatki iz objavljenih študij, serij primerov in poročil o primerih uporabe traneksaminske kisline pri nosečnicah v drugem in tretjem trimesečju ter ob porodu niso pojasnili, ali obstaja z zdravilom povezano tveganje spontanega splava ali neželenih učinkov pri materi ali plodu. Obstajajo primeri strukturnih fetalnih nepravilnosti s smrtnim izidom za novorojenčka po dajanju traneksaminske kisline materi med spočetjem ali v prvem trimesečju nosečnosti, vendar zaradi drugih motečih dejavnikov tveganje resnih prirojenih okvar pri uporabi traneksaminske kisline med nosečnostjo ni jasno.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Traneksaminska kislina prehaja placentu. Koncentracija v popkovnični krvi po intravenskem injiciranju 10 mg/kg nosečnicam je približno 30 mg/l, kar je enako kot v krvi matere.

Pri plodovih in dojenčkih, ki so bili in-utero izpostavljeni traneksaminski kislini, je bilo izvedenih 13 kliničnih študij, ki so opisovale fetalne in/ali neonatalne funkcionalne težave, npr. nizka ocena po Apgar lestvici, neonatalna sepsa, hematoma glave in 9 kliničnih preskušanj, ki so obravnavala spremembe v rasti, vključno z nizko porodno telesno maso in prezgodnjim porodom v 22. do 36. tednu nosečnosti.

Pri odločanju o uporabi traneksaminske kisline med nosečnostjo je treba morebitno tveganje uporabe traneksaminske kisline za plod vedno oceniti skupaj z materino klinično potrebo po traneksaminski kislini, pri odločitvi lečečega zdravnika pa mora biti odločilna natančna ocena razmerja med koristjo in tveganjem.

Dojenje

V objavljeni literaturi so poročila o prisotnosti traneksaminske kisline v materinem mleku. Podatkov o vplivu traneksaminske kisline na dojenega otroka ali vplivu na nastajanje mleka je malo. Upoštevati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja ter klinično potrebo matere po traneksaminski kislini in morebitne neželene učinke traneksaminske kisline ali materine osnovne bolezni na dojenega otroka.

Zaradi omejenih podatkov ni mogoče podati dokončne ocene o uporabi traneksaminske kisline med dojenjem.

Plodnost

Klinični podatki o vplivu traneksaminske kisline na plodnost niso na voljo. V študijah na živalih traneksaminska kislina pri klinično pomembnih odmerkih ni vplivala na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije sposobnosti vožnje in upravljanja strojev niso bile narejene.

4.8 Neželeni učinki

Neželjeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij in na podlagi izkušenj po začetku trženja, so navedeni po organskih sistemih:

V spodnji tabeli so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali. Neželjeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo
Bolezni živčevja			konvulzije, zlasti ob nepravilni uporabi (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Očesne bolezni			motnje vida, vključno z motnjami barvnega vida
Žilne bolezni			slabo počutje/slabost s hipotenzijo, z ali brez izgube zavesti (običajno po prehitrem intravenskem injiciranju, izjemoma po peroralnem jemanju) arterijska ali venska tromboza na katerem koli mestu
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, slabost		
Bolezni kože in podkožja		alergijski dermatitis	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja ni poročil. Znaki in simptomi lahko vključujejo omotico, glavobol, hipotenzijo in konvulzije. Dokazano je, da so konvulzije bolj pogoste pri večjih odmerkih. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, antifibrinolitiki, aminokislina, oznaka ATC: B02AA02.

Traneksaminska kislina deluje antihemoragično in sicer tako, da zavira fibrinolitične lastnosti plazmina.

Tvori se kompleks, ki vključuje traneksaminsko kislino in plazminogen; traneksaminska kislina se veže na plazminogen, ko se ta preoblikuje v plazmin.

Učinek kompleksa traneksaminske kisline-plazmina na aktivnost fibrina je manjši od učinka prostega plazmina.

In vitro študije so pokazale, da visoki odmerki traneksaminske kisline zmanjšajo aktivnost komplementa.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starejših od enega leta

Pri pregledu literature najdemo 12 študij učinkovitosti pri pediatričnih srčnih operacijah. V študijah je bilo vključenih 1073 otrok, od tega jih je 631 prejelo traneksaminsko kislino. Večina študij je bila nadzorovana - traneksaminsko kislino so primerjali s placebom. Populacija v študijah je bila heterogena glede starosti, vrste kirurškega posega, režima odmerjanja. Rezultati študije kažejo, da traneksaminska kislina zmanjša izgubo krvi in potrebo po krvnih pripravkih pri pediatričnih kirurških posegih na srcu, ki so izvedeni z uporabo kardiopulmonalnega obvoda (CPB, cardiopulmonary bypass) pri katerih obstaja velika nevarnost krvavitve, zlasti pri cianotičnih bolnikih ali pri bolnikih, pri katerih je treba operacijo ponoviti.

Najbolj pogosto uporabljeni načrt odmerjanja je:

- prvi bolus: 10 mg/kg po indukciji v anestezijo in pred rezom v kožo,
- kontinuirana infuzija 10 mg/kg/uro ali injiciranje v CPB črpalko v odmerku, prilagojenem v postopku CPB, bodisi skladno s telesno maso bolnika (odmerek 10 mg/kg) bodisi glede na volumen CPB črpalke; zadnje injiciranje po 10 mg/kg na koncu kardiopulmonalnega obvoda.

Ker je bilo v študije vključenih zelo malo bolnikov, je podatkov malo, vendar pa ti kažejo, da je boljša kontinuirana infuzija, saj med kirurškim posegom ohranja terapevtsko koncentracijo.

Pri otrocih niso naredili nobene posebne študije razmerja med odmerkom in učinkom ali farmakokinetične študije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Koncentracije traneksaminske kisline so najvišje zelo hitro po kratki intravenski infuziji, po kateri plazemske koncentracije padajo na več-eksponentni način.

Porazdelitev

Pri terapevtskih plazemskih koncentracijah se na plazemske beljakovine veže približno 3 % traneksaminske kisline. Verjetno gre v celoti za vezavo na plazminogen. Traneksaminska kislina se ne veže na serumski albumin. Začetni volumen porazdelitve je približno 9 do 12 litrov.

Traneksaminska kislina prehaja skozi placento. Po intravenskem injiciranju 10 mg/kg pri 12 nosečnicah je bila koncentracija traneksaminske kisline v serumu od 10 do 53 mikrogramov/ml, v popkovnični krvi pa od 4 do 31 mikrogramov/ml. Traneksaminska kislina hitro difundira v sinovialno tekočino in sinovialno ovojnico. Po intravenskem injiciranju 10 mg/kg pri 17 bolnikih po kirurškem posegu kolena so bile koncentracije v sklepni tekočini podobne koncentracijam ustreznih vzorcev seruma. Koncentracija traneksaminske kisline v številnih drugih tkivih predstavlja le majhen del tiste, ki so jo ugotovili v krvi (v materinem mleku: 1/100, v cerebrospinalni tekočini: 1/10, v prekatni vodki:

1/10). Traneksaminsko kislino so našli tudi v spermi, kjer zavira fibrinolitično aktivnost, vendar ne vpliva na gibljivost spermijev.

Izločanje

Večinoma se izloča z urinom kot nespremenjeno zdravilo. Izločanje z urinom preko glomerulne filtracije je glavna pot izločanja. Ledvični očistek je enak plazemskemu očistku (110 do 116 ml/min). V prvih 24 urah po intravenskem odmerjanju 10 mg/kg telesne mase se izloči približno 90 % traneksaminske kisline. Razpolovna doba traneksaminske kisline je približno 3 ure.

Druge posebne skupine

Plazemske koncentracije se povečajo pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Specifičnih farmakokinetičnih študij pri otrocih niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in genotoksičnost

V običajnih študijah s traneksaminsko kislino niso opazili dokazov o kancerogenosti ali genotoksičnosti.

Toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah reproduktivne toksičnosti (študije plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja, študije embrio-fetalnega razvoja ter prenatalne in postnatalne študije) traneksaminska kislina v klinično pomembnih odmerkih ni imela negativnega učinka na reproduktivne parametre pri miših, podganah in kuncih.

Splošna toksičnost

V predkliničnih študijah s traneksaminsko kislino so opazili toksičnost za mrežnico. Za opaženo toksičnost je bila značilna atrofija mrežnice, ki se je začela s spremembami pigmentnega epitelija mrežnice in napredovala do odstopa mrežnice pri mačkah. Toksičnost je bila povezana z odmerkom, spremembe pa so bile delno reverzibilne pri nižjih odmerkih. Učinke (nekatero popolnoma reverzibilne) so opazili pri mačkah pri klinično pomembnih odmerkih, učinke pri psih pa le pri večkratnih kliničnih odmerkih. Študije kažejo, da je osnovni mehanizem lahko povezan s prehodno ishemijsko mrežnico pri izpostavljenosti večjim odmerkom zaradi znanega simpatikomimetičnega učinka visokih koncentracij traneksaminske kisline v plazmi. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Epileptogeno aktivnost so opazili pri živalih, pri katerih so traneksaminsko kislino uporabljali intratekalno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati s krvjo za transfuzijo ali z raztopinami, ki vsebujejo penicilin.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rok uporabnosti po prvem odprtju zdravila: uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Nevtralne steklene ampule tipa I, nominalne prostornine 5 ml.
Škatla s 5 ampulami v pretisnem omotu iz PVC.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1,
10000 Zagreb,
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02831/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.6. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 10. 2023