

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

TRANEXAMIC MEDOCHEMIE<sup>®</sup>, 500mg/5mL, rastvor za injekciju

INN: traneksaminska kiselina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 5 mL rastvora za injekciju sadrži 500 mg traneksaminske kiseline.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum-metabisulfit (E223).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek TRANEXAMIC MEDOCHEMIE je indikovano kod odraslih i dece uzrasta starijeg od jedne godine u prevenciji i terapiji hemoragija nastalih usled opšte ili lokalne fibrinolize.

Specifične indikacije uključuju:

- hemoragije uzrokovane opštom ili lokalnom fibrinolizom kao što su:
  - menoragija i metroragija;
  - gastrointestinalno krvarenje;
  - hemoragijski urinarni poremećaji, nakon hirurške intervencije na prostati ili urinarnom traktu;
- operacija uha, grla ili nosa (adenoidektomija, tonzilektomija, ekstrakcije zuba);
- hirurgiju u ginekologiji ili poremećaje akušerskog porekla;
- hirurgiju toraksa i abdomena i druge velike hirurške intervencije kao što je kardiovaskularna hirurgija;
- terapija hemoragija koje su posledica primene supstanci sa fibrinolitičkim dejstvom.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuje se sledeće doziranje:

1. standardna terapija lokalne fibrinolize: 0,5 g (1 ampula od 5 mL) do 1 g (2 ampule od 5 mL) traneksaminske kiseline putem spore intravenske injekcije (= 1 mL/min) 2 do 3 puta na dan;
2. standardna terapija opšte fibrinolize: 1 g (2 ampule od 5 mL) traneksaminske kiseline putem spore intravenske injekcije (= 1 mL/min) svakih 6 do 8 sati, što je ekvivalentno 15 mg/kg telesne mase.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod insuficijencije bubrega, kada postoji rizik od akumulacije, upotreba traneksaminske kiseline je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je doziranje traneksaminske kiseline smanjiti u skladu sa koncentracijom kreatinina u serumu:

serumski kreatinin		i.v. doza	primena
mikromol/L	mg/10 mL		
120 do 249	1,35 do 2,82	10 mg/kg telesne mase	svakih 12 sati
250 do 500	2,82 do 5,65	10 mg/kg telesne mase	svaka 24 sata
> 500	> 5,65	5 mg/kg telesne mase	svaka 24 sata

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ne zahteva se podešavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kod dece uzrasta preko godinu dana, za trenutno odobrene indikacije navedene u odeljku 4.1, doza je oko 20 mg/kg/dan. Međutim, podaci o efikasnosti, doziranju i bezbednosti u ovim indikacijama su ograničeni.

Efikasnost, doziranje i bezbednost primene traneksaminske kiseline kod dece koja se podvrgavaju kardiohirurgiji nisu u potpunosti ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su ograničeni i opisani su u odeljku 5.1.

#### *Starije osobe*

Nije neophodno smanjenje doze, osim ukoliko postoji dokaz o oštećenju funkcije bubrega.

#### Način primene

Primena je isključivo ograničena na sporu intravensku injekciju.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Akutna venska ili arterijska tromboza (videti odeljak 4.4).
- Fibrinolitička stanja nakon diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), osim kod pacijenata sa predominantnom aktivacijom fibrinolitičkog sistema sa akutnim teškim krvarenjem (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje bubrega (rizik od akumulacije).
- Konvulzije u anamnezi.
- Intratekalna i intraventrikularna injekcija, intracerebralna primena (rizik od cerebralnog edema i konvulzija).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Treba se strogo pridržavati indikacija i načina primene koji su navedeni iznad:

- intravenske injekcije je potrebno dati veoma sporo (najviše 1 mL/min);
- traneksaminsku kiselinu ne treba primenjivati intramuskularno.

#### Konvulzije

Prijavljeni su slučajevi konvulzija, povezanih sa terapijom traneksaminskom kiselinom. Najveći broj ovih slučajeva prijavljen je nakon intravenske injekcije traneksaminske kiseline u visokim dozama tokom koronarne bajpas hirurgije (engl. *coronary artery bypass graft (CABG) surgery*). Prilikom upotrebe preporučenih nižih doza traneksaminske kiseline učestalost postoperativnih konvulzija bila je ista kao i kod pacijenata koji nisu primali terapiju traneksaminskom kiselinom.

#### Poremećaji vida

Treba obratiti pažnju na moguće poremećaje vida uključujući slabljenje vida, zamućen vid, slabije raspoznavanje boja, i ukoliko je neophodno terapiju treba obustaviti. Kod kontinuirane, dugoročne terapije traneksaminskom kiselinom, indikovani su redovni oftalmološki pregledi (uključujući proveru oštine vida, raspoznavanja boja, očnog dna, vidnog polja itd). U slučaju patoloških oftalmoloških promena, a posebno oboljenja retine, lekar mora, za svakog pacijenta pojedinačno nakon konsultacije specijaliste, odlučiti da li je dugoročna primena traneksaminske kiseline neophodna.

#### Hematurija

U slučaju krvarenja iz gornjih partija urinarnog trakta postoji rizik od uretralne opstrukcije.

#### Tromboembolijski događaji

Pre upotrebe traneksaminske kiseline potrebno je razmotriti faktore rizika za tromboembolijske bolesti. Kod pacijenata sa tromboembolijskim bolestima u anamnezi ili kod pacijenata sa povećanom učestalošću tromboembolijskih događaja u porodici (pacijenti sa visokim rizikom od trombofilije) traneksaminsku kiselinu treba primeniti samo ukoliko postoji jaka medicinska indikacija, nakon konsultacije lekara sa iskustvom u oblasti hemostazeologije i pod strogim medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.3).

Traneksaminsku kiselinu treba oprezno primenjivati kod pacijenata na terapiji oralnim kontraceptivima zbog povećanog rizika od tromboze (videti odeljak 4.5).

#### Diseminovana intravaskularna koagulacija

Pacijente sa diseminovanom intravaskularnom koagulacijom u najvećem broju slučajeva ne treba lečiti traneksaminskom kiselinom (videti odeljak 4.3). Ukoliko se traneksaminska kiselina daje, njena primena mora biti ograničena na pacijente sa predominantnom aktivacijom fibrinolitičkog sistema, sa akutnim teškim krvarenjem.

Karakterističan hematološki profil približno odgovara sledećem: skraćeno vreme lize euglobulinskog ugruška; produženo protrombinsko vreme; smanjen nivo fibrinogena, faktora V i VIII, plazminogena, fibrinolizina i alfa-2 makroglobulina u plazmi; normalan nivo protrombina i njegovog kompleksa u plazmi, tj. faktora II (protrombin), VIII i X; povećani nivoi proizvoda degradacije fibrinogena u plazmi; normalan broj trombocita. Prethodno važi pod pretpostavkom da osnovna bolest sama po sebi ne modifikuje različite elemente ovog profila. U takvim akutnim slučajevima pojedinačna doza od 1 g traneksaminske kiseline je često dovoljna za kontrolu krvarenja. Primenu traneksaminske kiseline kod diseminovane intravaskularne koagulacije treba razmotriti samo kada je na raspolaganju adekvatna ekspertiza i hematološka laboratorija.

#### Lek TRANEXAMIC MEDOCHEMIE sadrži natrijum-metabisulfit

Retko može izazvati teške reakcije hipersenzitivnosti i bronhospazam.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. Istovremena primena sa antikoagulansima mora se sprovesti pod strogim nadzorom lekara sa iskustvom u ovoj oblasti. Pacijentima koji su na terapiji traneksaminskom kiselinom treba sa oprezom primenjivati lekove koji utiču na hemostazu. Postoji teorijski rizik od povećanja potencijala formiranja tromba, kao što je slučaj sa estrogenima. Alternativno, antifibrinolitičko dejstvo leka može biti antagonizovano trombolitičkim lekovima.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije traneksaminskom kiselinom.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni traneksaminske kiseline kod trudnica ograničeni. Zbog toga, iako studije na životinjama ne ukazuju na teratogene efekte, kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena traneksaminske kiseline tokom prvog trimestra trudnoće.

Ograničeni klinički podaci o upotrebi traneksaminske kiseline u različitim kliničkim hemoragijskim stanjima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće nisu ukazali na štetne efekte po plod. Traneksaminsku kiselinu treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko očekivana korist opravdava potencijalni rizik.

#### Dojenje

Traneksaminska kiselina se izlučuje u majčino mleko, pa se zbog toga dojenje ne preporučuje.

#### Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju traneksaminske kiseline na plodnost.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije, prijavljivane u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja, navedene su u nastavku, u skladu sa klasama sistema organa.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Prijavljene neželjene reakcije su prikazane u narednoj tabeli, u skladu sa MedDRA primarnom klasifikacijom sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj težini.

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Često ≥1/100 do &lt;1/10</b>	<b>Povremeno ≥1/1000 do &lt;1/100</b>	<b>Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</b>
Poremećaji imunskog sistema			Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu.
Poremećaji nervnog sistema			Konvulzije, posebno u slučaju pogrešne primene (videti odeljke 4.3 i 4.4).
Poremećaji oka			Poremećaji vida uključujući slabije raspoznavanje boja.
Vaskularni poremećaji			- Osećaj slabosti sa hipotenzijom, sa ili bez gubitka svesti (obično nakon isuviše brze primene intravenskom injekcijom, izuzetno nakon oralne primene). - Arterijska ili venska tromboza na bilo kom mestu.
Gastrointestinalni poremećaji	- dijareja - povraćanje - mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alergijski dermatitis	

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Znaci i simptomi mogu uključiti vrtoglavicu, glavobolju, hipotenziju i konvulzije. Pokazano je da konvulzije imaju veću učestalost sa povećanjem doze. Terapija predoziranja treba da bude suportivna.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antihemoragici, antifibrinolitici, aminokiseline

**ATC šifra:** B02AA02

Traneksaminska kiselina ispoljava antihemoragijsko dejstvo inhibicijom fibrinolitičkih osobina plazmina. Nastaje kompleks traneksaminske kiseline i plazminogena; traneksaminska kiselina se vezuje za plazminogen prilikom transformacije u plazmin.

Aktivnost kompleksa traneksaminske kiseline i plazmina na aktivnost fibrina je niža u odnosu na aktivnost slobodnog plazmina. *In vitro* studije su pokazale da visoke doze traneksaminske kiseline smanjuju aktivnost komplementa.

### Pedijatrijska populacija (*deca uzrasta preko godinu dana*)

Pregledom literature utvrđeno je 12 studija efikasnosti u pedijatrijskoj kardiohirurgiji koje su uključile 1073 deteta, od kojih je 631 dete bilo na terapiji traneksaminskom kiselinom. Kod većine kontrolna grupa je bila placebo. Ispitivana populacija je bila heterogena u pogledu uzrasta, vrste hirurške intervencije i režima doziranja. Rezultati studija sa traneksaminskom kiselinom ukazuju na smanjeni gubitak krvi i smanjene potrebe za krvnim produktima u pedijatrijskoj kardiohirurgiji sa kardiopulmonalnim bajpasom gde postoji visok rizik od krvarenja, posebno kod pacijenata sa cijanozom ili pacijenata koji se podvrgavaju ponovljenoj hirurškoj intervenciji. Čini se da je najprilagođeniji režim doziranja sledeći:

- prvo bolus injekcija od 10 mg/kg nakon indukcije anestezije i pre reza;
- kontinuirana infuzija od 10 mg/kg/h ili injekcija u prajming pumpe za ekstrakorporalnu cirkulaciju (engl. *cardiopulmonary bypass (CPB) pump*) u dozi prilagođenoj kardiopulmonalnoj bajpas proceduri, ili u skladu sa telesnom masom pacijenta u dozi od 10 mg/kg ili prema prajming volumenu pumpe za ekstrakorporalnu cirkulaciju, i poslednja injekcija od 10 mg/kg na kraju ove procedure.

Ograničeni podaci ispitivanja na jako malom broju pacijenata ukazuju da kontinuirana infuzija ima prednost, s obzirom na to da će održati terapijske plazma koncentracije tokom hirurške intervencije.

Nisu sprovedena specifična farmakokinetička ili ispitivanja doza/efekat kod dece.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Maksimalna koncentracija traneksaminske kiseline u plazmi se postiže brzo nakon kratke intravenske infuzije, nakon čega plazma koncentracija opada multieksponencijalno.

### Distribucija

Vezivanje traneksaminske kiseline za proteine plazme pri terapijskim koncentracijama je oko 3% i izgleda da se u potpunosti odnosi na vezivanje za plazminogen. Traneksaminska kiselina se ne vezuje za serumski albumin. Inicijalni volumen distribucije iznosi oko 9 do 12 L.

Traneksaminska kiselina prolazi kroz placentu. Nakon primene intravenske injekcije od 10 mg/kg kod 12 trudnica, koncentracija traneksaminske kiseline u serumu bila je u rasponu od 10 do 53 mikrograma/mL, dok je u krvi pupčane vrpce bila u opsegu od 4 do 31 mikrograma/mL. Traneksaminska kiselina brzo difunduje u zglobnu tečnost i sinovijalnu membranu. Nakon primene intravenske injekcije od 10 mg/kg kod 17 pacijenata podvrgnutih operaciji kolena, koncentracije u tečnosti zglobova bile su slične onim uočenim u odgovarajućim uzorcima seruma. Koncentracija traneksaminske kiseline u brojnim drugim tkivima je deo od one u krvi (majčino mleko, stoti deo; cerebrospinalna tečnost, deseti deo; očna vodica, deseti deo). Traneksaminska kiselina je detektovana u semenoj tečnosti gde inhibira fibrinolitičku aktivnost ali nema uticaja na pokretljivost sperme.

### Eliminacija

Primarno se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Glavni put eliminacije je urinarna ekskrecija glomerularnom filtracijom. Renalni klirens je jednak plazma klirensu (110 do 116 mL/min). Nakon intravenske primene traneksaminske kiseline u dozi od 10 mg/kg telesne mase, ekskrecija je oko 90% u toku prvih 24 h. Poluvreme eliminacije traneksaminske kiseline je oko 3 sata.

### Ostale posebne populacije

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom plazma koncentracije su povećane. Nisu sprovedena specifična farmakokinetička ispitivanja kod dece.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Primećena je epileptogena aktivnost kod životinja kojima je intratekalno primenjena traneksaminska kiselina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

propilenglikol  
natrijum-metabisulfit (E223)  
natrijum-hidroksid  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne treba dodavati u krv za transfuziju ili rastvore koji sadrže penicilin.

### 6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od braon stakla, tip I sa 5mL rastvora za injekciju. Po 5 ampula je pakovano u providni PVC blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

#### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02699-21-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 18.08.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.04.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2022.