

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TRENOLK
100mg/mL
Otopina za injekciju
Traneksaminska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan (1) ml otopine sadrži 100 mg traneksaminske kiseline. Jedna ampula s 5 ml otopine sadrži 500 mg traneksaminske kiseline.
Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bezbojna, bistra otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Traneksaminske kiseline je indicirana u prevenciji i terapiji hemoragijâ nastalih uslijed generalizirane ili lokalne fibrinolize u odraslih i djece starije od 1 godine.

Specifične indikacije uključuju:

- hemoragije izazvane generaliziranom ili lokalnom fibrinolizom kao što su:
 - menoragija i metroragija,
 - gastrointestinalno krvarenje,
 - hemoragijski urinarni poremećaji, naročito poslije operacije prostate ili hirurških zahvata na urinarnom traktu,
- Hirurgija uha, grla, nosa (adenoidektomija, tonzilektomija, dentalne ekstrakcije),
- ginekološke hirurške intervencije ili poremećaji u porodiljstvu,
- Torakalne i abdominalne hirurške intervencije i druge velike hirurške intervencije kao što je kardiovaskularna hirurgija,
- hemoragije nastale uslijed primjene fibrinolitičkih agenasa.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuju se sljedeće doze:

1. Standardna terapija lokalne fibrinolize:

0,5g (1 ampula od 5ml) do 1g (2 ampule od po 5 ml) traneksaminske kiseline putem spore intravenske injekcije ili infuzije (= 1 ml/min), dva do tri puta dnevno.

2. Standardna terapija generalizirane fibrinolize

1g (2 ampule od po 5ml) traneksaminske kiseline putem spore intravenske injekcije ili infuzije (= 1 ml/min), na svakih 6 do 8 sati, što odgovara 15 mg/kg tjelesne težine.

Oštećenje bubrega

Uslijed renalne insuficijencije moguća je akumulacija lijeka te je stoga primjena traneksaminske kiseline kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, doza traneksaminske kiseline se smanjuje prema nivou serumskog kreatinina:

Serumski kreatinin		Doza (i.v.)	Učestalost doziranja
µmol/l	mg/10 ml		
120-249	1,35-2,82	10 mg/kg tjelesne težine	svakih 12 sati
250-500	2,82-5,65	10 mg/kg tjelesne težine	svaka 24 sata
>500	>5,65	5 mg/kg tjelesne težine	svaka 24 sata

Oštećenja jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Djeca

U djece starije od 1 godine, za trenutno odobrenu indikaciju, kako je opisano u dijelu 4.1, doza je u području od 20 mg/kg/dan. Međutim, podaci o efikasnosti, doziranju i sigurnosti primjene lijeka u djece u ovim indikacijama su ograničeni.

Efikasnost, doziranje i sigurnost traneksaminske kiseline u djece koja se podvrgavaju kardiohirurgiji nisu u potpunosti ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci su ograničeni i opisani su u dijelu 5.1.

Stariji pacijenti

Nije potrebno smanjivanje doze, osim pri oštećenju bubrega.

Način primjene

Primjena je ograničena na isključivo sporu intravensku injekciju ili infuziju (vidjeti poglavlje 6.6) od maksimalno 1ml/min.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

Akutna venska ili arterijska tromboza (vidjeti dio 4.4).

Fibrinolitička stanja nakon diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), osim u pacijenata kod kojih postoji predominantno aktivacija fibrinolitičkog sistema, s akutnim teškim krvarenjem (vidjeti dio 4.4).

Teško oštećenje bubrega (rizik od akumulacije).

Ranije prisutne konvulzije.

Intratekalna i intraventrikularna injekcija, intracerebralna primjena (rizik od cerebralnog edema i konvulzija).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Treba se strogo pridržavati indikacija i načina primjene koji su gore navedeni:

- Intravenske injekcije ili infuzije treba davati vrlo sporo (maksimalno 1 mL po minuti)
- Traneksaminska kiselina ne smije se davati intramuskularnim putem.

Konvulzije

Bilo je prijavljenih slučajeva konvulzija nakon primjene traneksaminske kiseline. Većina prijavljenih slučajeva se odnosila na primjenu visokih i.v. doza traneksaminske kiseline tokom ugradnje prenosnice koronarne arterije (engl. coronary artery bypass graft (CABG)). Primjenom preporučenih nižih doza traneksaminske kiseline, incidencija postoperativnih konvulzija je bila ista kao i u pacijenata koji nisu primili traneksaminsku kiselinu.

Poremećaji vida

Treba obratiti pažnju na moguće vizualne smetnje, uključujući oslabljen vid, zamućen vid, slabije raspoznavanje boja te, ako je potrebno, prekinuti terapiju. Kod dugotrajne, kontinuirane primjene traneksaminske kiseline potrebne su redovite oftalmološke kontrole (očni pregled uključujući oštrinu vida, raspoznavanje boja, fundus oka, vidno polje i drugo). U slučaju patoloških oftalmoloških promjena, posebice bolesti retine, ljekar mora odlučiti nakon konsultacije sa specijalistom o neophodnosti dalje primjene traneksaminske kiseline kod svakog pacijenta pojedinačno.

Hematurija

U slučaju hematurije gornjeg urinarnog trakta postoji rizik od uretralne opstrukcije na nižim nivoima urinarnog trakta.

Ako se ne liječi, urinarna opstrukcija može dovesti do ozbiljnih posljedica kao što su bubrežna insuficijencija, infekcija mokraćnog trakta, hidronefroza i anurija. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika s hematurijom ili rizikom od hematurije iz gornjeg urinarnog trakta.

Tromboembolijski događaji

Prije primjene traneksaminske kiseline treba ispitati faktore rizika za tromboembolijsku bolest. U bolesnika koji u anamnezi imaju tromboembolijske bolesti ili u onih s povećanom incidencijom tromboembolijskih događaja u porodici (pacijenti s visokim rizikom od pojave trombofilije) traneksaminske kiselinu treba primijeniti samo ako postoji jaka medicinska indikacija, nakon konsultacije ljekara stručnog u hemostazeologiji i pod striktnim medicinskim nadzorom (vidjeti dio 4.3).

Traneksaminsku kiselinu treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji dobivaju oralna kontraceptivna sredstva zbog povećanog rizika od tromboze (vidjeti dio 4.5).

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Pacijenti s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) u većini slučajeva ne trebaju se liječiti traneksaminskom kiselinom (vidjeti dio 4.3). Ukoliko se primjenjuje, traneksaminska kiselina mora se ograničiti na one pacijente kod kojih postoji predominantno aktivacija fibrinolitičkog sistema, s akutnim teškim krvarenjem.

Karakterističan hematološki profil podrazumijeva: smanjeno vrijeme lize euglobulinskog ugruška; produženo protrombinsko vrijeme; smanjene razine fibrinogena u plazmi te faktora V i VIII, plazminogena i alfa-2 makroglobulina; normalne koncentracije protrombina i protrombinskog kompleksa u plazmi, tj. faktora II (protrombin), VIII i X; povećan nivo fibrinogen degradacijskih proizvoda u plazmi; normalan broj trombocita. Pretpostavka navedenog je da osnovna bolest ne mijenja različite elemente ovog profila. U ovakvim akutnim stanjima pojedinačna doza od 1 g traneksaminske kiseline je često dovoljna za kontrolu krvarenja. Primjenu traneksaminske kiseline kod DIK treba razmotriti samo kada je moguće prethodno napraviti odgovarajuće hematološke analize.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Istovremena primjena s antikoagulansima moguća je samo pod strogim nadzorom ljekara s iskustvom iz ovog područja. Lijekove koji utiču na hemostazu treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju traneksaminsku kiselinu. Naime, postoji teorijski rizik od povećanja potencijala stvaranja tromba, kao što je slučaj sa estrogenom. Alternativno, antifibrinolitičko djelovanje lijeka može se antagonizirati trombolitičkim lijekovima

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene koje mogu rađati trebaju koristiti djelotvornu kontracepciju tokom primjene ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka ili su ograničeni podaci o primjeni traneksaminske kiseline u trudnica.

Iako studije na životinjama ne ukazuju na teratogeno djelovanje, kao mjera opreza, primjena ovog lijeka se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

Ograničeni broj kliničkih podataka o primjeni traneksaminske kiseline u različitim kliničkim slučajevima hemoragije tokom drugog i trećeg trimestra nije ukazao na štetan učinak ovog lijeka na fetus. Tokom cijele trudnoće, traneksaminsku kiselinu treba koristiti samo ako očekivana korist od terapije opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Traneksaminska kiselina prolazi u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje.

Plodnosti

Nema kliničkih podataka o uticaju traneksaminske kiseline na fertilitnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije provedeno ispitivanje na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva prijavljena iz kliničkih studija i post-marketinškog iskustva su pobrona ispod prema klasifikaciji organskih sistema.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Zabilježena neželjena dejstva navedene su u tablici prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Za svaki organski sistem neželjena dejstva su navedene prema učestalosti njihova pojavljivanja. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana redoslijedom po padajućoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sistema	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).
-------------------------	------------------------------------	---	--

Poremećaji imunološkog sistema			- reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju
Poremećaju nervnog sistema			- konvulzije, posebno kod pogrešne primjene (vidjeti dio 4.3 i 4.4)
Poremećaji oka			- smetnje vida, uključujući slabije raspoznavanje boja
Krvožilni poremećaji			- malaksalost s hipotenzijom, s ili bez gubitka svijesti (generalno nakon suviše brze intravenske injekcije, izuzetno nakon oralne primjene) - arterijska ili venska tromboza na bilo kojem mjestu
Poremećaji probavnog sistema	- dijareja, povraćanje, mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		- alergijski dermatitis	

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Simptomi mogu biti omaglica, glavobolja, hipotenzija i konvulzije. Uočeno je da se konvulzije javljaju prilikom učestale primjene većih doza.

Terapija predoziranja treba biti suportivna.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici, antifibrinolitici, aminokiseline
ATC oznaka: B02AA02

Traneksaminska kiselina izražava antihemoragijsko djelovanje putem inhibicije fibrinoličkih osobina plazmina.

Stvara se kompleks koji uključuje traneksaminska kiselinu i plazminogen; traneksaminska kiselina se vezuje za plazminogen prilikom transformacije u plazmin.

Djelovanje kompleksa traneksaminska kiselina - plazmin na aktivnost fibrina je slabije od djelovanja slobodnog plazmina.

In vitro studije pokazuju da visoke doze traneksaminske kiseline smanjuju aktivnost komplementa.

Pedijatrijska populacija

Djeca starosti preko jedne (1) godine

Pregledom literature nađeno je 12 ispitivanja djelotvornosti provedenih u pedijatrijskih pacijenata podvrgnutih kardiohirurgiji, koje su uključivale 1073 djece od kojih je 631 dobivalo traneksaminsku kiselinu. Kod većine je kontrolna grupa bila placebo. Ispitivana populacija je bila heterogena po pitanju starosti, tipa hirurške intervencije, režima doziranja. Rezultati ispitivanja s traneksaminskom kiselinom ukazali su na smanjenje gubitka krvi i smanjenu potrebu za primjenom zamjena za krv u pedijatrijskih pacijenata koji su podvrgnuti operacijama na srcu s upotrebom kardiopulmonarne prenosnice (engl. cardiopulmonary bypass (CPB)) kada postoji visok rizik od krvarenja, posebno kod cijanotičnih pacijenata ili pacijenata koji se podvrgavaju ponovljenim hirurškim intervencijama.

Kao najprilagođeniji režim doziranja pokazao se sljedeći:

- prvo bolus injekcija 10 mg/kg nakon indukcije anestezije i prije incizije,
- kontinuirana infuzija od 10 mg/kg/sat ili injekcija u CPB pumpu za kardiopulmonalnu prenosnicu u dozi prilagođenoj ovoj proceduri, bilo prema tjelesnoj težini pacijenta s dozom od 10 mg/kg, bilo prema volumenu CPB pumpe, i na kraju procedure posljednja injekcija od 10 mg/kg.

Ograničeni podaci ispitivanja na vrlo malom broju bolesnika ukazali su da se prednost može dati kontinuiranoj infuziji, u cilju održavanja terapijske koncentracije u plazmi tokom operacije.

Specifična ispitivanja doza-odgovor ili farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Opšte karakteristike aktivne supstance

Apsorpcija:

Maksimalna koncentracija traneksaminske kiseline u plazmi se postiže odmah nakon kratke i.v. infuzije, nakon čega se koncentracija multieksponencijalno smanjuje.

Distribucija:

Vezivanje traneksaminske kiseline za proteine plazme pri terapijskim koncentracijama u plazmi iznosi oko 3% i u potpunosti se odnosi na vezivanje za plazminogen. Traneksaminske kiselina se ne vezuje za serumske albumine. Početni volumen distribucije iznosi 9 do 12 litara.

Traneksaminska kiselina prolazi kroz placentu. Nakon primjene intravenske injekcije u dozi 10 mg/kg u 12 trudnica, koncentracija traneksaminske kiseline u serumu bila je 10-53 mikrograma/ml, dok je koncentracija u pupčanoj vrpici bila 4-31 mikrograma/ml. Traneksaminske kiselina brzo difundira u zglobnu tečnost i sinovijalnu membranu. Nakon primjene intravenske injekcije u dozi od 10 mg/kg u 17 pacijenata podvrgnutih operaciji koljena, koncentracije traneksaminske kiseline u zglobnoj tečnosti bile su slične onima u odgovarajućim uzorcima seruma. Koncentracija traneksaminske kiseline u drugim tkivima samo je frakcija one izmjerene u krvi (majčino mlijeko, stoti dio; cerebrospinalna tekućina, jedna desetina; očna vodica, jedna desetina). Traneksaminska kiselina je detektirana i u sjemenskoj tečnosti gdje inhibira fibrinolitičku aktivnost, ali ne utiče na pokretljivost sperme.

Eliminacija:

Traneksaminska kiselina se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Izlučivanje urinom putem glomerularne filtracije je glavni put izlučivanja. Renalni klirens jednak je plazma klirensu (110 do 116 ml/min). Oko 90% od primijenjene doze se izluči putem bubrega u prvih 24 sata nakon intravenske primjene lijeka u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 3 sata.

Posebne populacije

Koncentracije u plazmi su povećane u pacijenata s renalnom insuficijencijom.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u djece.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Primijećena je epileptogena aktivnost u životinja prilikom intratekalne primjene traneksaminske kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Voda za injekciju

Hloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek Trenolk 100 mg/ml otopina za injekciju se ne smije dodavati transfuzijskoj krvi ili injekcijama koje sadrže penicilin.

6.3. Rok trajanja

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja lijeka: odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Ampule nominalnog volumena 5 ml od neutralnog stakla (vrsta I).

Kutija sadrži 5 ampula u PVC blisteru.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Ovaj lijek se može miješati s većinom otopina za infuziju kao što su otopine elektrolita, otopine ugljikohidrata, otopine aminokiselina i otopine dekstrana.

Ovom lijeku se može dodati heparin.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu upotrebu.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (Administrativno sjedište):

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.

Via de Ambrosiis, 2, 15067 Novi Ligure (AL)

Italija

Mjesto puštanja lijeka u promet

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.

Via de Ambrosiis, 2/6, 15067 Novi Ligure (AL)

Italija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

CLINRES FARMACIJA d.o.o.

Alipašina 29, 71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

TRENOLK (traneksaminska kiselina), otopina za injekciju, 100mg/1mL, 5 ampula sa po 5mL otopine, u PVC blisteru, u kutiji: 04-07.3-1-8383/21 od 10.01.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

28.10.2024.godine