

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXACYL

Injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Acidum tranexamicum 100 mg v 1 ml roztoku pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis lékové formy: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Hemoragická příhoda způsobená primárně generalizovaným fibrinolytickým stavem
- Hemoragická příhoda v důsledku podávání fibrinolytika
- Hemoragická příhoda v souvislosti s lokální fibrinolýzou, např.:
 - ◆ menoragie a metroragie:
 - ★ způsobená hormonální dysfunkcí
 - ★ sekundární jako následek traumatické, infekční nebo degenerativní léze uteru
 - ◆ gastrointestinální krvácení
 - ◆ hematurie z dolních močových cest
 - ★ způsobená adenomem prostaty
 - ★ způsobená maligním tumorem močového měchýře nebo prostaty
 - ★ způsobená ledvinovými kameny
 - ★ obecně po chirurgických výkonech na prostatě a močových cestách
 - ◆ krvácení po ORL výkonech - adenektomie, tonsilektomie

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělí: individuálně, obvykle 2 - 4 g /24 hodin, ve 2 - 3 injekcích.

Děti: pro v současnosti schválené indikace (viz bod 4.1) je dávkování 20 mg/kg/den. Údaje o účinnosti, dávkování a bezpečnosti v těchto indikacích jsou však omezené. Účinnost, dávkování a bezpečnost kyseliny tranexamové u dětí podstupujících srdeční operaci nebyla dosud přesně stanovena. V současnosti známé údaje jsou omezené a uvedené v bodě 5.1.

Pacienti s renální nedostatečností: Vzhledem k riziku akumulace látky v organismu je třeba dávku snížit v závislosti na hladinách sérového kreatininu.

- ◆ Pokud dosahuje koncentrace kreatininu v séru 120 až 250 $\mu\text{mol/l}$ podává se 10 mg přípravku na kilogram tělesné hmotnosti pacienta, a to dvakrát denně.
- ◆ Pohybuje-li se koncentrace kreatininu mezi 250 a 500 $\mu\text{mol/l}$, dávka 10 mg/kg hmotnosti se podává jednou denně.
- ◆ Při koncentraci 500 $\mu\text{mol/l}$ a vyšší se tato dávka podá jednou za 48 hodin.

Způsob podání: přípravek se podává formou pomalé intravenózní injekce.

4.3. Kontraindikace

- přecitlivělost na kyselinu tranexamovou nebo pomocné látky
- venózní nebo arteriální trombóza v anamnéze
- fibrinolytické stavy při konsumpční koagulopatii
- těžká ledvinová nedostatečnost (riziko akumulace látky v organismu)
- křeče v anamnéze
- intrathekální nebo intraventriculární injekce, intracerebrální aplikace (riziko edému mozku a křečí)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výše uvedené indikace a způsob podání je třeba striktně dodržovat.

- Intravenózní injekci je třeba aplikovat velmi pomalu.
- Kyselinu tranexamovou nelze podávat intramuskulárně.
- Vzhledem k riziku edému mozku a křečí jsou intrathekální nebo intraventriculární injekce a intracerebrální podání kontraindikovány.
- Kyselinu tranexamovou nelze podávat pacientům se křečemi v anamnéze.
- Při hematurii renálního původu může dojít k mechanické anurii v důsledku vzniku krevní sraženiny v ureteru.
- Při renální insuficienci vedoucí k riziku akumulace látky v organismu je třeba snížit dávkování, podle hladiny kreatininu v séru:
 - hladina kreatininu v séru mezi 120 a 150 $\mu\text{mol/l}$: intravenózně 10 mg/kg kyseliny tranexamové 2x denně
 - hladina kreatininu v séru mezi 250 a 500 $\mu\text{mol/l}$: intravenózně 10 mg/kg kyseliny tranexamové 1x denně (v intervalu každých 24 hodin)
 - hladina kreatininu v séru více než 500 $\mu\text{mol/l}$: intravenózně 10 mg/kg kyseliny tranexamové každý 2. den (v intervalu každých 48 hodin)
- Před podáním kyseliny tranexamové musí být prověřeny rizikové faktory tromboembolického onemocnění.
- Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy je třeba pacientkám užívajícím perorální antikoncepci podávat tento přípravek s velkou opatrností.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- *Etamsylát* způsobuje in vitro mírný pokles aktivity kyseliny tranexamové (zkrácení doby odbourávání).
- *Vitamin K1 a tiemonium metylsulfát* způsobují mírný vzestup aktivity kyseliny tranexamové (prodloužení doby odbourávání).
- *Trombolytika* a kyselina tranexamová vykazují antagonistický účinek.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství: kyselina tranexamová prochází placentární bariérou, na zvířatech však nebyl prokázán žádný teratogenní účinek. Riziko u člověka není zatím známo. Vzhledem k tomu je vhodné se podávání kyseliny tranexamové v těhotenství vyhnout.

Kojení: Látky je v malém množství vylučována mateřským mlékem, kojení se během užívání přípravku nedoporučuje.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že kyselina tranexamová může vyvolat pocit slabosti, je třeba pacienty upozornit, aby během užívání přípravku tyto činnosti nevykonávali.

4.8. Nežádoucí účinky

Velmi vzácně byly hlášeny tyto nežádoucí příhody:

- Gastrointestinální poruchy: trávicí potíže jako nauzea, zvracení a průjem.

- Srdeční a cévní poruchy:
 - pocit slabosti s poklesem tlaku spolu se ztrátou vědomí nebo bez ní (obvykle po příliš rychlé intravenózní injekci, výjimečně po perorálním podání)
 - arteriální nebo venózní trombóza v jakékoli lokalizaci
- Poruchy nervového systému: křeče, zvláště v případě chybného podání (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe.

4.9. Předávkování

Předávkování kyselinou tranexamovou nemá žádné specifické příznaky. Terapeutické rozmezí přípravku je velmi široké. K rychlejšímu vyloučení látky z organismu lze použít forsírovanou diurézu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIFIBRINOLYTIKUM

ATC kód: B02AA02

Kyselina tranexamová má antifibrinolytický účinek - inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu. K inhibici dochází tak, že kyselina tranexamová vytvoří komplex s plazminogenem, který trvá i po jeho přeměně na plazmin. Takto vázaný plazmin má podstatně nižší aktivitu než plazmin volný.

Ve studiích in vivo byl prokázán inhibiční vliv vysokých dávek kyseliny tranexamové na komplementový systém.

Po podání pokusným zvířatům intracerebrálně byl pozorován epileptogenní účinek.

Podání dětem starším 1 roku:

Bylo publikováno 12 studií účinnosti u pediatrických operací srdce zahrnujících celkem 1073 dětí, kde 631 dětem byla podána kyselina tranexamová. Většina z těchto studií byla placebem kontrolována. Populace pacientů ve studii byla heterogenní z hlediska věku, typu operace a dávkovacího schématu. Výsledky studií s použitím kyseliny tranexamové ukazují na nižší ztrátu krve a snížení potřeby krve u pediatrických operací srdce s použitím kardiopulmonálního bypassu, kde je velké riziko krvácení zvláště u cyanotických pacientů nebo pacientů opakovaně podstupujících operaci. Nejčastější adaptované dávkovací schéma bylo:

- první bolus 10 mg/kg po zavedení anestezie před ~~inici~~ nařízením kůže
- kontinuální infuze dávky 10 mg/kg/h nebo injekce do pumpy pro kardiopulmonální bypass v dávce adaptované na CPB zákrok, a to buď podle hmotnosti pacienta v dávce 10 mg/kg nebo podle základního objemu CPB pumpy
- poslední injekce 10 mg/kg na konci kardiopulmonálního bypassu.

Přestože byl ve studii velmi nízký počet pacientů, omezené údaje naznačují, že podání kontinuální infuze je výhodnější, protože umožňuje udržet terapeutickou plazmatickou koncentraci po celou dobu operace.

Nebyla prováděna žádná specifická studie na vliv dávky či farmakokinetická studie u dětí.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po intravenózním podání (500 mg) dosahuje kyselina tranexamová maximální koncentrace v plazmě okamžitě. Šest hodin po podání už není látka detekovatelná. Biologický poločas po intravenózním podání je přibližně 3 hodiny.

Distribuce:

Látka prostupuje do tkání a do mozkomíšního moku s určitým zpožděním. Distribuční objem činí asi 33 % tělesné hmotnosti.

Eliminace:

Kyselina tranexamová se vylučuje močí v nezměněné formě. Devadesát procent podané dávky se vyloučí ledvinami během prvních 12 hodin po podání (glomerulární vylučování bez tubulární reabsorpce). U pacientů s ledvinovou nedostatečností je plazmatická koncentrace zvýšena.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky dosažené v pokusech zvířatech (myš, potkan, králík) potvrzují nízkou akutní toxicitu kyseliny tranexamové (při i.v. podání $LD_{50} = 1,3-2,0$ mg/kg tělesné hmotnosti zvířete, při p.o. podání $LD_{50} = 17,3-21,0$ mg/kg tělesné hmotnosti zvířete). Ani dlouhodobé podávání této látky nevedlo k žádným výrazným negativním účinkům na zdravotní stav pokusných zvířat (potkan, králík, pes). Fertilitu u zvířat ovlivňuje kyselina tranexamová až ve velmi vysokých dávkách - 900 mg/kg/den a více (pokles fertility o 20 %). V pokusech na zvířatech (potkan, králík) se neprojevil žádný vliv na gestaci ani žádné teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Úplný seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková 25%, voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Kyselinu tranexamovou nelze mísit nebo podávat zároveň s urokinázou.

Přípravek nelze intravenózně podávat ve směsi s:

- látkami s hypertenzivním účinkem (noradrenalin, deoxyepinefrin, metaraminol),
- benzylpeniciliny,
- tetracyklíny,
- dipyridamolem,
- diazepamem,

vzhledem k tomu, že může dojít ke změně barvy nebo vzniku precipitátu.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněná ampule, plastická přihrádka, krabička.

5 ampulí po 5 ml.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/403/91-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.11.1991 / 4.3. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.12.2011