Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3944

BUENOS AIRES, 10 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006266-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones FERRING PHARMACEUTICALS INC, representada por LABORATORIOS FERRING S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3944

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

DISPOSICIÓN Nº 3944

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LYSTEDA y nombre/s genérico/s ACIDO TRANEXAMICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por LABORATORIOS FERRING S.A., representante de FERRING PHARMACEUTICALS INC, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripcion se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3944

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-006266-12-4

DISPOSICIÓN N°: 3944

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3944

Nombre comercial: LYSTEDA

Nombre/s genérico/s: ACIDO TRANEXAMICO

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: MIKART INC.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 1750 CHATTAHOOCHEE AVENUE NORTHWEST, Localidad ATLANTA, País: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DR. LUIS BELAUSTEGUI 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: LYSTEDA.

Clasificación ATC: B02AA02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE MENORRAGIA. ANTES DE RECETAR ACIDO TRANEXAMICO SE DEBERA EXCLUIR UNA PATOLOGIA DE ENDOMETRIO QUE PUEDA ESTAR ASOCIADA A LA MENORRAGIA.

Concentración/es: 650 mg DE ACIDO TRANEXAMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO TRANEXAMICO 650 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 mg, POVIDONA 36 mg, ACIDO ESTEARICO 18 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.75 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 49.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA NF 44.25 mg, HIPERMELOSA 147 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS: 24 MESES Y FRASCO CON 100 COMPRIMIDOS: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: MIKART INC.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 1750 CHATTAHOOCHEE AVENUE NORTHWEST, Localidad ATLANTA, País: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DR. LUIS BELAUSTEGUI 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 3944

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3944

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

FERRING PHARMACEUTICALS

3944

PROYECTO DE RÓTULO

LYSTEDA®

ÁCIDO TRANEXÁMICO

Comprimidos 650 mg

Industria Estados Unidos

VENTA BAJO RECETA

Contenido:
LYSTEDA® 650 mg se presenta en frasco de polietileno de alta densidad conteniendo 30 comprimidos.

Fórmula

Cada comprimido contiene:	
Ácido tranexámico	650 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina, NF	44,25 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,75 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	49,50 mg
Povidona	36,00 mg
Hipermelosa	147,00 mg
Ácido esteárico	18,00 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg

Posología:
Ver prospecto interno.

Conservación y almacenamiento:
Conservar a una temperatura entre 15 a 30° C en su empaque original.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Anibal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

M.N. 10630

FERRING
PHARMACEUTICALS

ANMAT FOLIO 109 DE ENTRADAS 3944

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado en Estados Unidos:

Mikart, Inc., Atlanta, GA 30318, Estados Unidos.

Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui, 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Nota: Este mismo rótulo se utiliza los siguientes envases:

- Frasco de polietileno de alta densidad conteniendo 100 comprimidos

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

FERRING PHARMACEUTICALS

ANMAT FOLIO 109

3944

PROYECTO DE PROSPECTO

LYSTEDA®

ÁCIDO TRANEXÁMICO

Comprimidos 650 mg

Vía de administración oral

Fabricado en Estados Unidos

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Ácido tranexámico	650 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	44,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,75 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	49,50 mg
Povidona	36,00 mg
Hipermelosa	147,00 mg
Ácido esteárico	18,00 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg

Acción terapéutica

Código ATC: B02AA02. Antihemorrágico. Inhibidor de la fibrinólisis.

Indicaciones

Tratamiento de menorragia. Antes de recetar ácido tranexámico, se deberá excluir una patología de endometrio que pueda estar asociado a la menorragia.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Acción Farmacológica

El ácido tranexámico es un derivado sintético del aminoácido lisina, el cual disminuye la disolución de la fibrina hemostática por plasmina. En presencia del ácido tranexámico, se ocupan los lugares de fijación de la plasmina en el receptor de la lisina para la fibrina, lo cual impide la fijación a monómeros de fibrina, y así se preserva y estabiliza la estructura matriz de la fibrina.
Los efectos antifibrinolíticos del ácido tranexámico tienen origen en interacciones reversibles en múltiples lugares de fijación dentro del plasminógeno. El plasminógeno de origen humano contiene de 4 a 5 lugares de fijación de la lisina con poca afinidad para el ácido tranexámico (K_d = 750 µmol/l) y 1 con alta afinidad (K_d = 1,1 µmol/l). El lugar de la lisina con alta afinidad del plasminógeno interviene en su fijación a la fibrina. La saturación con ácido tranexámico del lugar de fijación con alta afinidad desplaza al plasminógeno de la superficie de la fibrina. Aunque la plasmina puede producirse por cambios conformacionales en el plasminógeno, su fijación a la matriz de la fibrina y la disolución de la matriz de la fibrina se inhiben.

Farmacología Clínica:
El ácido tranexámico, en concentraciones *in vitro* de 25 - 100 µM, reduce entre un 20 y un 60% la tasa máxima de lisis por plasmina de fibrina catalizada por el activador de plasminógeno tisular.
Se observaron concentraciones elevadas del plasminógeno tisular en sangre menstrual, uterina y endometrial en mujeres con menorragia, en comparación con mujeres con menstruación normal. El efecto del ácido tranexámico en la reducción de la actividad del plasminógeno tisular endometrial y la fibrinólisis del fluido menstrual se observa en mujeres con menorragia que reciben ácido tranexámico en dosis orales totales de entre 2 y 3 g/día durante 5 días.
En voluntarias sanas, el ácido tranexámico en concentraciones en sangre de menos de 10 mg/ml no tiene efecto en el número de trombocitos, el tiempo de coagulación o diferentes factores de coagulación en sangre total o sangre citratada. El ácido tranexámico, sin embargo, en concentraciones sanguíneas de 10 mg/ml prolonga el tiempo de trombina.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Farmacocinética

Absorción:

Después de una sola administración oral de dos comprimidos de 650 mg de ácido tranexámico, la concentración máxima ($C_{máx}$) plasmática se produjo aproximadamente a las 3 horas ($T_{máx}$). La biodisponibilidad absoluta de ácido tranexámico en mujeres de 18 a 49 años de edad es aproximadamente de 45%. Después de la administración de varias dosis orales (dos comprimidos de 650 mg tres veces por día) de ácido tranexámico durante 5 días, la $C_{máx}$ media aumentó aproximadamente 19% y el área media bajo la curva de concentración (AUC) plasmática y tiempo permaneció sin cambios, en comparación con una administración de una única dosis oral (dos comprimidos de 650 mg). Las concentraciones plasmáticas se estabilizaron en la 5ª dosis de ácido tranexámico el día 2.

En la tabla se muestran los parámetros farmacocinéticos medios (CV%) después de la administración de una dosis única (dos comprimidos de 650 mg) y varias dosis orales (dos comprimidos de 650 mg tres veces al día durante 5 días) de ácido tranexámico en 19 mujeres sanas en ayunas.

Parámetro	CV%	
	Dosis única	**Dosis múltiple**
Cmax (mcg/mL)	13,83 (32,14)	16,41 (26,19)
AUCtldc (mcg -h/mL)	77,96 (31,14)	77,67[a] (29,39)
AUCinf (mcg –h/mL)	80,19 (30,43)	-
Tmax (h)[b]	2,5 (1 – 5)	2,5 (2 – 3,5)
$T_{1/2}$ (h)	11,8 (16,94)	-

$C_{máx}$ = concentración máxima

AUC_{tldc} = área bajo la curva de concentración del producto desde el tiempo 0 al tiempo de la última concentración determinable

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentración del producto desde el tiempo 0 a infinito

$T_{máx}$ = tiempo hasta la concentración máxima

$t_{1/2}$ = vida media de eliminación terminal

[a]AUC_{0-tau} (mcg·h/mL) = área bajo la curva de concentración del fármaco desde el tiempo 0 hasta las 8 horas.

[b]Datos presentados como promedio (rango)

Efecto de los alimentos: LYSTEDA® puede administrarse independientemente del horario de las comidas.

LABORATORIOS FERRING
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Distribución:

El ácido tranexámico tiene un 3% de unión a proteínas plasmáticas excepto que no presenta unión aparente a la albúmina. El ácido tranexámico está distribuido con un volumen inicial de distribución de 0,18 l/kg y volumen aparente estable de distribución de 0,39 l/kg.

El ácido tranexámico atraviesa la placenta. La concentración en la sangre del cordón umbilical después de una inyección intravenosa de 10 mg/kg en mujeres embarazadas es aproximadamente de 30 mg/l, tan alta como en la sangre materna.

La concentración del ácido tranexámico en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente un décimo de la concentración plasmática.

El producto ingresa al humor acuoso del ojo y alcanza una concentración de aproximadamente un décimo de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo:

Se metaboliza una pequeña fracción del ácido tranexámico.

Eliminación:

El ácido tranexámico se elimina por la orina principalmente por filtración glomerular y más del 95% de la dosis se elimina sin cambios. La eliminación del ácido tranexámico es aproximadamente del 90% a las 24 horas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg. La mayor parte de la eliminación posterior a la administración intravenosa se produjo durante las 10 primeras horas, con una vida media de eliminación aparente de 2 horas aproximadamente.

Posología – Modo de administración

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de LYSTEDA® para mujeres con función renal normal es de dos comprimidos de 650 mg tomados tres veces por día (3.900 mg/día) por un máximo de 5 días durante la menstruación mensual. Se puede administrar

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10660

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

independientemente de las comidas y se debe tragar entero sin masticarlo ni partirlo.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la concentración plasmática de ácido tranexámico aumentó en función del aumento de la concentración de creatinina sérica. Se debe realizar un ajuste de dosis en pacientes con concentraciones de creatinina sérica mayores a 1,4 mg/dl

	LYSTEDA®	
Creatinina sérica (mg/dl)	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
más de 1,4 y menor o igual a 2,6	1300 mg (dos comprimidos de 650 mg) dos veces por día, por 5 días máximo durante la menstruación	2.600 mg
más de 2,8 y menor o igual 5,7	1300 mg (dos comprimidos de 650 mg) una vez por día por 5 días máximo durante la menstruación	1.300 mg
más de 5,7	650 mg (un comprimido de 650 mg) una vez por día por 5 días máximo durante la menstruación	650 mg

Contraindicaciones

Riesgo tromboembólico:

No recetar ácido tranexámico a mujeres que padecen las siguientes condiciones:

- Enfermedad tromboembólica activa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, o trombosis cerebral).
- Antecedentes de trombosis o tromboembolismo, incluyendo oclusión arterio-venosa de la retina.
- Riesgo intrinseco de trombosis o tromboembolismo (por ejemplo, enfermedad trombogénica valvular, enfermedad trombogénica del ritmo cardíaco o hipercoagulopatía)

Se han informado casos de trombosis o tromboembolismo venoso o arterial, como también casos de oclusión retiniana venosa y arterial, con la toma de ácido tranexámico.

DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10630

Aníbal Ons De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Hipersensibilidad al ácido tranexámico:

No recetar ácido tranexámico a mujeres con hipersensibilidad conocida al ácido tranexámico (ver "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas")

Advertencias y precauciones

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos de combinación hormonal pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso y también trombosis arterial, como por ejemplo accidente cerebro vascular e infarto de miocardio. Dado que el ácido tranexámico es antifibrinolítico, el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y ácido tranexámico puede exacerbar el riesgo trombótico. Las mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales fueron excluidas de los ensayos clínicos que sustentan la seguridad y eficacia de ácido tranexámico, y no hay datos de ensayos clínicos sobre el riesgo de eventos tromboembólicos con el uso concomitante de ácido tranexámico y anticonceptivos hormonales.

Por lo tanto, las mujeres que toman anticonceptivos hormonales pueden usar ácido tranexámico solo cuando existe una necesidad médica imperiosa y cuando los beneficios del tratamiento superen ampliamente el riesgo potencial de padecer un evento trombótico.

Reacción alérgica severa:

Se informó sobre un caso de reacción alérgica severa a ácido tranexámico en los ensayos clínicos, en un participante que experimentó disnea, sensación de estrechez en la garganta, enrojecimiento facial, síntomas que requirieron atención médica inmediata. En la literatura se informó un caso de shock anafiláctico en un paciente que recibió un bolo intravenoso de ácido tranexámico.

Efectos oculares:

Se ha informado oclusión arterio-venosa de la retina en pacientes que utilizaban ácido tranexámico. Los pacientes deben informar inmediatamente cualquier síntoma visual u ocular. Si ocurriera alguno de estos síntomas, el paciente debe discontinuar el uso de ácido tranexámico en forma inmediata y debe realizarse una completa evaluación oftalmológica incluyendo un examen de retina dilatada, para excluir la posibilidad de oclusión arterio-venosa de la retina. También se

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Raúl Luis De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

han informado casos de conjuntivitis en pacientes que toman ácido tranexámico. Al dejar de usar la droga, la conjuntivitis se resolvió.

Concentrados del complejo Factor IX y Concentrados del complejo coagulante anti-inhibidor:

Ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados del complejo Factor IX o concentrados del complejo coagulante anti-inhibidor dado que aumenta el riesgo de una trombosis. (ver "Interacciones Medicamentosas")

Ácidos trans-retinoicos (tretinoina oral):

Se debe ejercer suma precaución al administrar ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que estén recibiendo todos los ácidos trans-retinoicos para inducir la remisión de la enfermedad, dada la posible exacerbación del efecto procoagulante de todos los ácidos trans-retinoicos (ver "Interacciones Medicamentosas").

Hemorragia subaracnoidea:

El uso de ácido tranexámico puede causar edema cerebral e infarto cerebral en mujeres con hemorragia subaracnoidea

Interacciones medicamentosas

El tratamiento concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir el efecto tanto de ácido tranexámico como del activador de plasminógeno tisular.

Anticonceptivos hormonales:

Dado que el ácido tranexámico es un antifibrinolítico, el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y ácido tranexámico puede exacerbar el riesgo de trombosis asociado al uso de anticonceptivos de combinación hormonal. Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales pueden usar ácido tranexámico solo cuando existe una necesidad médica imperiosa y cuando los beneficios del tratamiento superen el aumento de riesgo potencial de padecer un evento trombótico. (ver "Advertencias y Precauciones").

Concentrados del complejo Factor IX y Concentrados del complejo coagulante anti-inhibidor:

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

Aníbal Osis De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

El ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados del complejo Factor IX o concentrados del complejo coagulante anti-inhibidor, dado que aumenta el riesgo de una trombosis. (ver "Advertencias y Precauciones").

Activadores de plasminógeno tisular:

El tratamiento concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir el efecto tanto de ácido tranexámico como del activador de plasminógeno tisular. Por lo tanto, debe tenerse precaución si una paciente que está realizando un tratamiento con ácido tranexámico requiere activadores de plasminógeno tisular (ver "Farmacología Clínica").

Ácidos trans-retinoicos (tretinoína oral):

Se debe ejercer suma precaución al administrar ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que estén recibiendo todo los ácidos trans-retinoicos para inducir la remisión de la enfermedad, dada la posible exacerbación del efecto procoagulante de todos los ácidos trans-retinoicos (ver "Advertencias y Precauciones").

Embarazo

El ácido tranexámico no está indicado para mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos que no han revelado evidencia de trastornos de la fertilidad o daño fetal debido al ácido tranexámico. No obstante, se sabe que el ácido tranexámico puede atravesar la placenta y aparece en la sangre del cordón umbilical en concentraciones prácticamente equivalentes a las encontradas en la madre. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Se realizó un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario-fetal en ratas y un estudio de toxicidad del desarrollo perinatal en ratas utilizando ácido tranexámico. No se observaron efectos adversos en estos estudios con dosis 4 veces más altas que la recomendada para humanos de 3.900 mg/día basado en mg/m2 (la dosis real de los animales fue de 1.500 mg/kg/día).

DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

FERRING
PHARMACEUTICALS

Lactancia

El ácido tranexámico está presente en la leche materna con una concentración de un centésimo de las concentraciones séricas correspondientes. Solo debe utilizarse ácido tranexámico durante la lactancia según criterio médico.

Reacciones adversas

Estudios a corto plazo:

La seguridad de ácido tranexámico en el tratamiento de la menorragia fue evaluada en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo. Un estudio comparó los efectos de dos dosis de ácido tranexámico (1.950 mg y 3.900 mg por día durante 5 días en cada período menstrual) versus placebo en un tratamiento de 3 ciclos de duración. En forma aleatoria participaron 304 mujeres en este estudio, de las cuales 115 con un mínimo de dosis de 3.900 mg de ácido tranexámico por día. Un segundo estudio comparó los efectos de ácido tranexámico (3.900 mg/día) versus placebo en un tratamiento de 6 ciclos de duración. En este estudio participaron aleatoriamente 196 mujeres y 117 de ellas recibieron como mínimo una dosis de ácido tranexámico. En ambos estudios, las participantes eran mujeres sanas en general, con pérdida de sangrado menstrual de ≥ 80 ml.

Las participantes de estos estudios tenían entre 18 y 49 años, con una edad media de 40 años; con menstruaciones cada 21-35 días y un índice de masa corporal de aproximadamente 32 kg/m2. En promedio, las participantes habían sufrido sangrado menstrual abundante durante los 10 años previos y 40% de ellas tenían fibromas según constaba en las ecografías transvaginales realizadas. Aproximadamente 70% de ellas eran caucásicas, 25% eran negras, y 5% de ellas eran asiáticas, indígenas estadounidenses, de las islas del Pacífico o de otro origen. Siete por ciento (7%) de todas las participantes eran de origen hispano. No se incluyeron en los ensayos aquellas mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales.

Los índices de interrupción debido a reacciones adversas durante los dos ensayos clínicos fueron comparables entre ácido tranexámico y placebo. En el estudio de 3 ciclos, el índice entre los que recibieron 3.900 mg de ácido tranexámico fue de 0,8% comparado con 1,4% de los que recibieron placebo. En

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Cristóbal Luis De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

el estudio de 6 ciclos, el índice en el grupo ácido tranexámico fue de 2,4% comparado con 4,1% en el grupo placebo. Entre ambos estudios, la exposición combinada a 3.900 mg/día de ácido tranexámico, fue de 947 ciclos y la duración promedio de uso fue de 3,4 días por ciclo.

En la tabla se presentan reacciones adversas ocurridas durante el estudio:

	LYSTEDA® 3900mg/día n (%) (N=232)	**Placebo N (%) (N=139)**
Cantidad de participantes con al menos 1 reacción adversa	208 (89,7%)	122 (87,8%)
Dolor de cabeza[a]	117 (50,4%)	65 (46,8%)
Síntomas nasales y sinusales[b]	59 (25,4%)	24 (17,3%)
Dolor de espalda	48 (20,7%)	21 (15,1%)
Dolor abdominal[c]	46 (19,8%)	25 (18,0%)
Dolor musculoesquelético[d]	26 (11,2%)	4 (2,9%)
Artralgia[e]	16 (6,9%)	7 (5,0%)
Calambres y espasmos musculares	15 (6,5%)	8 (5,8%)
Migraña	14 (6,0%)	8 (5,8%)
Anemia	13 (5,6%)	5 (3,6%)
Cansancio	12 (5,2%)	6 (4,3%)

a Incluye dolor de cabeza y dolor de cabeza por tensión
b Los síntomas nasales y de sinusitis incluyen congestión nasal, del tracto respiratorio y de los senos paranasales, sinusitis aguda, dolor de cabeza por sinusitis, sinusitis alérgica y dolor en los senos, y alergias múltiples y alergias estacionales
c Dolor abdominal incluye sensibilidad y malestar abdominal
d Dolor musculoesquelético incluye malestar musculoesquelético y mialgia.
e Artralgia incluye rigidez e inflamación articular

Estudios a largo plazo:

Se estudió la seguridad de ácido tranexámico a largo plazo en dos estudios. En uno de los estudios, las pacientes tenían diagnóstico médico de menorragia (no se utilizó el método hematino alcalino) y se les administró 3.900 mg/día durante 5 días de cada ciclo menstrual durante 27 ciclos menstruales. Participaron un total de 781 mujeres y 239 de ellas completaron el estudio durante 27 ciclos menstruales. Un total de 12.4% se retiró debido a reacciones adversas. Las mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales fueron excluidas del estudio. La exposición total a 3.900mg/día de ácido tranexámico en el estudio fue de 10.213 ciclos. La duración promedio del uso de ácido tranexámico fue de 2,9 días por ciclo.

DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

En un estudio de extensión de largo plazo con participantes de los dos estudios de eficacia de corto plazo, donde las participantes fueron tratadas con 3.900 mg/día durante 5 días de cada ciclo menstrual con una duración de 9 ciclos menstruales. Participaron un total de 288 mujeres y 196 de ellas completaron el estudio durante 9 ciclos menstruales Un total de 2.1% se retiró debido a reacciones adversas. La exposición total a 3.900 mg/día de ácido tranexámico en este estudio fue de 1.956 ciclos. La duración promedio del uso de ácido tranexámico fue de 3,5 días por ciclo.

Los tipos y gravedad de las reacciones adversas en estos ensayos de largo plazo a rótulo abierto fueron similares a los observados en los estudios doble ciego controlados con placebo aunque los participantes que informaron estas reacciones fue mayor en el estudio de 27 semanas, seguramente debido a la duración de largo plazo del estudio.

Se informó sobre un caso de reacción alérgica severa a ácido tranexámico en el ensayo de extensión, en una participante que, durante su cuarto ciclo de tratamiento, experimentó disnea, sensación de estrechez en la garganta, enrojecimiento facial, y todos los síntomas requirieron atención médica inmediata.

Experiencia post-comercialización:

Basado en informes de post-comercialización mundiales, las siguientes reacciones se han informado de pacientes que recibieron ácido tranexámico:

- Náuseas, vómitos y diarrea.
- Reacciones alérgicas cutáneas.
- Shock anafiláctico y reacciones anafilactoides.
- Eventos tromboembólicos, (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis cerebral, necrosis renal cortical aguda, y obstrucción arterio-venosa de la retina)
- Dificultad para ver colores y otros trastornos visuales
- Mareos

DIRECTOR TECNICO
Dr. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

Aníbal Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Sobredosificación

No se conocen casos de sobredosis intencional con ácido tranexámico y ningún participante en el programa clínico tomo más de 2 veces la dosis recomendada de ácido tranexámico en un período de 24 horas (>7.800 mg/día). No obstante, se han informado casos de sobredosis con ácido tranexámico. Basado en estos casos, los signos de sobredosis pueden incluir síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea); de hipotensión (por ejemplo, síntomas ortostáticos); tromboembólicos (arterial, venoso, embólico); deterioro visual; cambios en el estado mental; mioclono; o rash. No hay información disponible sobre el tratamiento para sobredosis con ácido tranexámico. En el caso de una sobredosis, emplee las medidas de apoyo habituales (por ejemplo, control clínico y terapia de apoyo) según dictamine el estado clínico del paciente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentación

Frasco de polietileno de alta densidad conteniendo 30 o 100 comprimidos.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a una temperatura entre 15 y 30 °C en su empaque original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Estados Unidos:
Mikart, Inc., Atlanta, GA 30318, Estados Unidos.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10650

Gabriel Oris De Roa
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006266-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3944, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por LABORATORIOS FERRING S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LYSTEDA

Nombre/s genérico/s: ACIDO TRANEXAMICO

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: MIKART INC.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 1750 CHATTAHOOCHEE AVENUE NORTHWEST, Localidad ATLANTA, País: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DR. LUIS

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

BELAUSTEGUI 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LYSTEDA.

Clasificación ATC: B02AA02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE MENORRAGIA. ANTES DE RECETAR ACIDO TRANEXAMICO SE DEBERA EXCLUIR UNA PATOLOGIA DE ENDOMETRIO QUE PUEDA ESTAR ASOCIADA A LA MENORRAGIA.

Concentración/es: 650 mg DE ACIDO TRANEXAMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO TRANEXAMICO 650 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 mg, POVIDONA 36 mg, ACIDO ESTEARICO 18 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.75 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 49.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA NF 44.25 mg, HIPERMELOSA 147 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS: 24 MESES Y FRASCO CON

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

100 COMPRIMIDOS: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15ºC HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: MIKART INC.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 1750 CHATTAHOOCHEE AVENUE NORTHWEST, Localidad ATLANTA, País: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DR. LUIS BELAUSTEGUI 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIOS FERRING S.A. el Certificado Nº 56757, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3944

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.