

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranexaminezuur Sandoz 100 mg/ml, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 100 mg tranexaminezuur.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.  
Kleurloze oplossing, pH tussen 6,5 en 7,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse bij volwassenen en bij kinderen vanaf één jaar.

Specifieke indicaties omvatten:

- Bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse zoals:
  - menorragie en metrorragie;
  - maagdarmbloedingen;
  - urinewegaandoeningen met bloedingen, na prostaatchirurgie of chirurgische procedures met effect op de urinewegen;
- KNO-chirurgie (adenoïdectomie, tonsillectomie, tandextracties);
- Gynaecologische chirurgie of aandoeningen van obstetrische oorsprong;
- Thorax- en abdomenchirurgie en andere ingrijpende chirurgische ingrepen zoals cardiovasculaire chirurgie;
- Behandeling van bloedingen die het gevolg zijn van toediening van een fibrinolyticum.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Tenzij anders voorgeschreven worden de volgende doseringen aanbevolen:

1. Standaardbehandeling van lokale fibrinolyse:  
0,5 g (1 ampul van 5 ml) tot 1 g (2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie (=1 ml/min) twee tot drie keer per dag

2. Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse:

1 g (1 ampul van 10 ml of 2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie (=1 ml/min) elke 6 tot 8 uur, overeenkomend met 15 mg/kg lichaamsgewicht.

#### *Ouderen:*

Er is geen verlaging van de dosering nodig, tenzij er aanwijzingen zijn voor nierfalen.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij nierinsufficiëntie die een risico op accumulatie tot gevolg heeft, is het gebruik van tranexaminezuur gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen dient de dosering van tranexaminezuur te worden verlaagd op basis van de serumcreatinineconcentratie:

Serumcreatinine		IV-dosis	Toediening
µmol/l	mg/10 ml		
120 tot 249	1,35 tot 2,82	10 mg/kg LG	Elke 12 uur
250 tot 500	2,82 tot 5,65	10 mg/kg LG	Elke 24 uur
>500	>5,65	5 mg/kg LG	Elke 24 uur

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen vanaf 1 jaar is de dosering om en nabij de 20 mg/kg/dag (voor de huidige goedgekeurde indicaties zoals beschreven in rubriek 4.1). De gegevens over werkzaamheid, dosering en veiligheid voor deze indicaties zijn echter beperkt.

De werkzaamheid, dosering en veiligheid van tranexaminezuur bij kinderen die hartchirurgie ondergaan zijn niet volledig vastgesteld. De op dit moment beschikbare gegevens zijn beperkt en zijn beschreven in rubriek 5.1.

#### Wijze van toediening

De toediening is strikt beperkt tot langzame intraveneuze injectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4)
- Fibrinolytische omstandigheden na consumptiecoagulopathie, behalve bij patiënten met dominante activering van het fibrinolytische systeem met acute hevige bloedingen (zie rubriek 4.4)
- Ernstige nierfunctiestoornis (risico op accumulatie)
- Voorgeschiedenis van stuipen
- Intrathecale en intraventriculaire injectie, intracerebrale toediening (risico op hersenoedeem en stuipen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De indicaties en wijze van toediening zoals hierboven vermeld dienen strikt te worden aangehouden:

- Intraveneuze injecties dienen zeer langzaam te worden gegeven.

- Tranexaminezuur mag niet worden toegediend via de intramusculaire route.

#### Stuipen

Bij behandeling met tranexaminezuur zijn gevallen van stuipen gemeld. Bij bypasschirurgie (CABG) werd het merendeel van deze gevallen gemeld na intraveneuze (IV) injectie van tranexaminezuur in hoge doses. Bij gebruik van de aanbevolen lagere doses tranexaminezuur was de incidentie van postoperatieve insulten hetzelfde als bij onbehandelde patiënten.

#### Visusstoornissen

Er dient te worden gelet op mogelijke visusstoornissen waaronder visuele beperking, wazig zicht en verminderd kleurenzien, en indien nodig dient de behandeling te worden stopgezet. Bij langdurig continu gebruik van tranexaminezuur oplossing voor injectie is regelmatig oftalmologisch onderzoek (oogonderzoek omvattende gezichtsscherpte, kleurenzien, fundus, gezichtsveld enz.) aangewezen. Bij pathologische oogveranderingen, met name bij netvliesaanomeringen, moet de arts na overleg met een specialist per individueel geval een beslissing nemen over de noodzaak van langdurig gebruik van tranexaminezuur oplossing voor injectie.

#### Hematurie

In geval van hematurie vanuit de bovenste urinewegen bestaat het risico op urethraobstructie.

#### Trombo-embolische voorvallen

Vóór gebruik van tranexaminezuur dient naar de risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen te worden gekeken. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of bij patiënten met een verhoogde incidentie van trombo-embolische voorvallen in de familieanamnese (patiënten met een hoog risico op trombofilie) mag tranexaminezuur oplossing voor injectie alleen worden toegediend als er een sterke medische indicatie is, na raadpleging van een arts met ervaring in hemostaseologie en onder streng medisch toezicht (zie rubriek 4.3).

Vanwege het verhoogde risico op trombose dient tranexaminezuur met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die orale anticonceptiva gebruiken (zie rubriek 4.5).

#### Diffuse intravasale stolling

Patiënten met diffuse intravasale stolling (DIS) mogen in de meeste gevallen niet worden behandeld met tranexaminezuur (zie rubriek 4.3). Als tranexaminezuur wordt toegediend, moet dit worden beperkt tot patiënten bij wie sprake is van dominante activering van het fibrinolytische systeem met acute hevige bloedingen. Het hematologische profiel komt typisch ongeveer neer op het volgende: verkorte euglobuline-stolselystijd; verlengde protrombinetijd; verlaagde plasmaconcentraties van fibrinogeen, factor V en VIII, plasminogeen, fibrinolysine en alfa-2-macroglobuline; normale plasmaconcentraties van P en P complex, d.w.z. factor II (protrombine), VIII en X; verhoogde plasmaconcentraties van fibrinogeenafbraakproducten; een normale plaatjestelling. Bij het voorgaande wordt ervan uitgegaan dat de onderliggende ziekte toestand niet zelf de verschillende elementen in dit profiel verandert. In dergelijke acute gevallen is een enkele dosis van 1 g tranexaminezuur vaak voldoende om het bloeden te stoppen. Toediening van tranexaminezuur bij DIS mag alleen worden overwogen als passende hematologische laboratoriumfaciliteiten en expertise beschikbaar zijn.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met anticoagulantia moet plaatsvinden onder streng toezicht van een arts met ervaring op dit gebied. Geneesmiddelen die inwerken op de hemostase, dienen bij met tranexaminezuur behandelde patiënten met voorzichtigheid te worden gegeven. Er bestaat theoretisch een verhoogd risico op trombusvorming, zoals bij oestrogenen. Anderzijds kan het antifibrinolytische werking van het geneesmiddel worden tegengewerkt met trombolytische geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur bij zwangere vrouwen.

Hoewel dierstudies niet op teratogene effecten wijzen, wordt tranexaminezuur daarom uit voorzorg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Op basis van de beperkte klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur in verschillende klinische hemorragische settings tijdens het tweede en derde trimester werd geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld.

. Tranexaminezuur mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel het potentiële risico rechtvaardigt.

##### Borstvoeding

Tranexaminezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aangeraden.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van tranexaminezuur op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bij klinische studies en tijdens post-marketing ervaring gemelde bijwerkingen zijn hieronder op basis van systeem/orgaanklasse vermeld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar primair(e) MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen			Stuipen, met name bij verkeerd gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4)

<b>Oogaandoeningen</b>			Visusstoornissen, waaronder verminderd kleurencien
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Malaise met hypotensie met of zonder bewustzijnsverlies (doorgaans na een te snelle intraveneuze injectie, in uitzonderlijke gevallen na orale toediening), Arteriële of veneuze trombose op elke locatie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, Braken, Misselijkheid		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Allergische dermatitis	

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Tot de tekenen en symptomen kunnen duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie en stuipen behoren. Er is aangetoond dat stuipen bij toenemende dosis vaker voorkomen.  
Bij overdosering dient ondersteunende zorg te worden geboden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, antifibrinolytica, aminozuren.  
ATC-code: B02AA02.

#### Werkingsmechanisme

Tranexaminezuur oefent antihemorragische activiteit uit door de fibrinolytische eigenschappen van plasmine te remmen.

Er wordt een complex met tranexaminezuur en plasminogeen gevormd, waarbij het tranexaminezuur wordt gekoppeld aan plasminogeen bij omzetting in plasmine.

De activiteit van het tranexaminezuur-plasminecomplex op de werking van fibrine is lager dan de activiteit van vrij plasmine alleen.

*In vitro*-onderzoeken toonde aan dat hoge doses tranexamine de aanvullende complementactiviteit verlaagde.

#### Pediatrische patiënten

##### *Bij kinderen ouder dan één jaar:*

Bij literatuuronderzoek werden 12 werkzaamheidsonderzoeken bij pediatrische hartchirurgie gevonden waaraan werd deelgenomen door 1073 kinderen, van wie er 631 tranexaminezuur kregen. De meeste onderzoeken waren placebogecontroleerd. De onderzochte populatie was heterogeen qua leeftijd, operatietypes, doseringsschema's. De onderzoeksresultaten met tranexaminezuur wijzen op verminderd bloedverlies en een verminderde behoefte aan bloedproducten bij pediatrische hartchirurgie onder cardiopulmonale bypass (CPB) waarbij een hoog risico op bloedingen bestaat, met name bij cyanotische patiënten of patiënten die een herhalingsoperatie ondergaan. Het meest geschikte doseringsschema leek als volgt te zijn:

- eerste bolus van 10 mg/kg na inleiding van anesthesie en voorafgaand aan huidincisie
- continue infusie van 10 mg/kg/uur of injectie in de CPB-pompvulling in een aan de CPB-procedure aangepaste dosis, ofwel op basis van patiëntgewicht met een dosis van 10 mg/kg, ofwel op basis van het vulvolume van de CPB-pomp, laatste injectie van 10 mg/kg aan het eind van CPB.

Hoewel dit bij zeer weinig patiënten is onderzocht, wijzen de beperkte gegevens erop dat continue infusie de voorkeur heeft, aangezien dit de therapeutische plasmaconcentratie gedurende de gehele operatie zou handhaven.

Er is geen specifiek dosis-effectonderzoek of farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De maximale plasmaconcentratie van tranexaminezuur wordt na korte intraveneuze infusie snel bereikt, waarna de plasmaconcentratie multi-exponentieel afneemt.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van tranexaminezuur bedraagt ongeveer 3% bij therapeutische plasmaspiegels en lijkt volledig te kunnen worden verklaard uit de binding aan plasminogeen. Tranexaminezuur bindt niet aan serumalbumine. Het initiële distributievolume is ongeveer 9 tot 12 liter.

Tranexaminezuur passeert de placenta. Na toediening van een intraveneuze injectie van 10 mg/kg aan 12 zwangere vrouwen varieerde de concentratie tranexaminezuur in serum van 10 tot 53 µg/ml, terwijl deze in navelstrengbloed varieerde van 4 tot 31 µg/ml. Tranexaminezuur verspreidt zich snel in gewrichtsvloeistof en het synoviale membraan. Na toediening van een intraveneuze injectie van 10 mg/kg aan 17 patiënten die een knieoperatie ondergingen, waren de concentraties in de gewrichtsvloeistoffen vergelijkbaar met die bij corresponderende serummonsters. De concentratie tranexaminezuur in een aantal andere weefsels is een fractie van die waargenomen in het bloed (moedermelk, een honderdste;

cerebrospinaal vocht, een tiende; kamervocht, een tiende). Tranexaminezuur is aangetroffen in sperma waar het de fibrinolytische activiteit remt. Het heeft echter geen invloed op de spermamigratie.

#### Biotransformatie en uitscheiding

Tranexaminezuur wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine als onveranderd geneesmiddel. Uitscheiding in de urine via glomerulaire filtratie is de belangrijkste eliminatieroute. De renale klaring is gelijk aan de plasmaklaring (110 tot 116 ml/min). De uitscheiding van tranexaminezuur bedraagt ongeveer 90% binnen de eerste 24 uur na intraveneuze toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht. De eliminatiehalfwaardetijd van tranexaminezuur is ongeveer 3 uur.

#### Speciale populaties

De plasmaconcentraties nemen toe bij patiënten met nierfalen.

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Bij dieren is epileptogene activiteit waargenomen bij intrathecaal gebruik van tranexaminezuur.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur 37% (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Tranexaminezuur oplossing voor injectie mag niet worden toegevoegd aan bloed dat wordt gebruikt voor transfusie of aan injectievloeistoffen die penicilline bevatten.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen (type I) ampullen met 100 mg/ml.

Verpakkingsgroottes:

5 ampullen x5 ml

10 ampullen x5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ongebruikt product of afvalmateriaal moet verwijderd worden in overeenstemming met lokale richtlijnen.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 115236

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2015  
Datum van laatste verlenging: 19 december 2019

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 19 juli 2019