

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranexaminezuur Mylan 100 mg/ml, oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 5 ml bevat 500 mg tranexaminezuur.

Elke 1 ml oplossing bevat 100 mg tranexaminezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 6,5-8,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tranexaminezuur is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar bij preventie en behandeling van bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse.

Specifieke indicaties omvatten:

- bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse, zoals:
  - menorrhagie en metrorragie
  - gastro-intestinale bloedingen
  - urinewegaandoeningen met bloedingen, na prostaatchirurgie of chirurgische procedures die een invloed op de urinewegen hebben
- KNO-chirurgie (adenoïdectomie, tonsillectomie, tandextracties)
- gynaecologische chirurgie of aandoeningen van obstetrische oorsprong
- thoracale en abdominale chirurgie 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:

#### 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/minuut) twee tot drie keer per dag

#### Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse:

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

### *Nierinsufficiëntie*

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

| Serumcreatinine |               | IV-dosis    | Toediening  |
|-----------------|---------------|-------------|-------------|
| micromol/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 leverinsufficiëntie.

### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen ouder dan 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.

### *Ouderen*

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

### Wijze van toediening

De toediening is strikt beperkt tot langzame intraveneuze injectie (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 nierinsufficiëntie (risico op ophoping).
- Voorgeschiedenis van convulsies.
- Intrathecale en intraventriculaire injectie, intracerebrale toediening (risico op hersenoedeem en convulsies).

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

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

- Intraveneuze injecties dienen zeer langzaam te worden gegeven
- Tranexaminezuur mag niet worden toegediend via de intramusculaire route.

### Convulsies

Bij behandeling met tranexaminezuur zijn gevallen van convulsies gemeld. Bij bypasschirurgie 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 convulsies hetzelfde als bij onbehandelde patiënten.

#### Visusstoornissen

Er dient te worden gelet op mogelijke visusstoornissen waaronder visuele beperking, wazig zicht, verminderd kleurenzien, en indien nodig dient de behandeling te worden stopgezet. Bij langdurig continu gebruik van tranexaminezuur, oplossing voor injectie, is regelmatig oftalmologisch onderzoek (oogonderzoeken waaronder het testen van gezichtsscherpte, kleurenzien, fundus, gezichtsveld, enz.) aangewezen. Bij pathologische oogveranderingen, met name bij netvliesaanandoeningen, 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 obstructie van de onderste delen van de urinewegen.

Indien onbehandeld, kan een urinewegobstructie leiden tot ernstige gevolgen zoals nierinsufficiëntie, urineweginfectie, hydronefrose en anurie. Daarom wordt nauwlettende controle aanbevolen voor patiënten met hematurie of risico op hematurie van de bovenste urinewegen.

#### Trombo-embolische voorvallen

Vóór het gebruik van tranexaminezuur dient naar de risicofactoren van 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 familie-anamnese (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) dienen in de meeste gevallen niet te worden behandeld met tranexaminezuur (zie rubriek 4.3). Als tranexaminezuur wordt toegediend, dient dit te worden beperkt tot patiënten bij wie sprake is van dominante activering van het fibrinolytische systeem met acute, hevige bloedingen. Het hematologische profiel heeft de volgende kenmerken: verkorte euglobuline-stolsel-lystijd; verlengde protrombintijd; 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 vanzelf de verschillende elementen in dit profiel verandert. In dergelijke acute gevallen is een enkele dosis van 1 g tranexaminezuur vaak voldoende om het bloeden onder controle te krijgen. 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 is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Gelijktijdige behandeling met anticoagulantia dient plaats te vinden 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 is een theoretisch risico op een verhoogde kans op thrombusvorming, zoals bij

oestrogenen. Anderzijds kan het antifibrinolytische effect van het geneesmiddel worden tegengegaan met trombololytica.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens bekend 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 hemorrhagische situaties tijdens het tweede en derde trimester werd geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld. Tranexaminezuur dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als het verwachte voordeel het potentiële risico rechtvaardigt.

##### Borstvoeding

Tranexaminezuur wordt bij mensen uitgescheiden in de moedermelk. Om die reden wordt het geven van 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 postmarketingervaring gemelde bijwerkingen zijn hieronder op basis van systeem/orgaanklasse vermeld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn weergegeven in de onderstaande tabel. 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.

| <b>Systeem/orgaanklasse</b> | <b>Vaak<br/>≥ 1/100, &lt; 1/10</b> | <b>Soms<br/>≥ 1/1.000,<br/>&lt; 1/100</b> | <b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen   |                                    |   | - Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie                                   |
| Zenuwstelselaandoeningen    |                                    |   | - Convulsies, met name bij verkeerd gebruik (rubrieken 4.3 en 4.4)                  |
| Oogaandoeningen             |                                    |   | - Visusstoornissen, waaronder kleurenzienstoornissen                                |

|                                |  |                             |  |
|--------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Bloedvataandoeningen           |  |                             | - Malaise met hypotensie, met of zonder verlies van bewustzijn (doorgaans na een te snelle intraveneuze injectie, in uitzonderlijke gevallen na orale toediening)<br>- Arteriële of veneuze trombose op elke locatie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen   | - Diarree<br>- Braken<br>- Misselijkheid |                             |  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen |  | -<br>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 misselijkheid, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, orthostatische klachten, hypotensie, verhoogd risico op trombose bij gepredisponeerde personen en convulsies behoren. Er is aangetoond dat convulsies bij toenemende dosering vaker voorkomen. Bij overdosering dient ondersteunende zorg te worden geboden.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica, Antifibrinolytica, Amino-zuren, ATC-code: B02AA02.

Tranexaminezuur oefent een antihemorrhagische 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-plasminocomplex op de werking van fibrine is lager dan de activiteit van vrij plasmine alleen.

*In vitro*-onderzoeken hebben laten zien dat hoge tranexamine-doseringen de complementactiviteit verlaagden.

#### Pediatrische patiënten

*Bij kinderen vanaf één jaar*

Bij literatuuronderzoek werden 12 werkzaamheidsonderzoeken bij pediatrie 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 verminderde behoefte aan bloedproducten bij pediatrie 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 gebruikte doseringsschema bleek 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 pomp bij cardiopulmonaire bypass (CPB) in een voor de CPB-procedure aangepaste dosis, ofwel op basis van een 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 door de binding hiervan 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 10-53 microgram/ml, terwijl deze in navelstrengbloed varieerde van 4-31 microgram/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.

### Eliminatie

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij dieren is epileptogene activiteit waargenomen bij intrathecaal gebruik van tranexaminezuur.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met bloed dat wordt gebruikt voor transfusie of met oplossingen die penicilline bevatten.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na opening: de oplossing voor injectie is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing voor injectie dient te worden afgevoerd. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

Verpakkingen met 1, 5, 6 of 10 ampullen van Type-I-glas à 5 ml in een doos. Elke ampul bevat 500 mg tranexaminezuur .

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Dit middel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

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

Tranexaminezuur Mylan 100 mg/ml, oplossing voor infusie - RVG 120103

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 2017.

Datum van verlenging van de vergunning: 15 november 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 14 augustus 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).