

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranexaminezuur Baxter 100 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 100 mg tranexaminezuur.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg tranexaminezuur.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1000 mg tranexaminezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Helder, kleurloos en zo goed als vrij van zichtbare deeltjes.

De pH van de oplossing ligt tussen 6,5 en 8,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Tranexaminezuur Baxter is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 1 jaar voor de preventie en behandeling van bloedingen als gevolg van algehele of lokale fibrinolyse.

Tot de specifieke indicaties behoren:

- Bloedingen veroorzaakt door algehele of lokale fibrinolyse, zoals:
 - menorrhagie en metrorragie;
 - maag-darmstelselbloeding;
 - urinewegaandoeningen met bloedingen, als gevolg van een prostaatoperatie of chirurgische ingrepen die invloed hebben op de urinewegen;
- KNO-chirurgie (adenoïdectomie, tonsillectomie, tand- en kiesextracties)
- gynaecologische chirurgie of aandoeningen van obstetrische aard
- thoracale en abdominale chirurgie en andere ingrijpende chirurgische ingrepen, zoals cardiovasculaire chirurgie;
- Behandeling van bloedingen als gevolg van de 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 injectieflacon van 5 ml) tot 1 g (1 injectieflacon van 10 ml of 2 injectieflacons van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie of infusie (= 1 ml/minuut) twee tot drie keer per dag.

2. Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse:
1 g (1 injectieflacon van 10 ml of 2 injectieflacons van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie of infusie (= 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 een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie moet de dosering van tranexaminezuur worden verlaagd in overeenstemming met de serumcreatinineconcentratie:

| Serumcreatinine | | i.v.-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

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis nodig.

Pediatrische patiënten

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

De werkzaamheid, de dosering en de veiligheid van tranexaminezuur bij kinderen die een hartoperatie ondergaan, zijn nog niet volledig vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt en worden 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 een langzame intraveneuze injectie of infusie van maximaal 1 ml per minuut (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 accumulatie).
- Voorgeschiedenis van convulsies.
- Intrathecale en intraventriculaire injectie, intracerebrale toediening (risico op hersenoedeem en convulsies).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

- Intraveneuze injecties of infusies moeten zeer langzaam worden toegediend (maximaal 1 ml per minuut).
- Tranexaminezuur mag niet via de intramusculaire weg worden toegediend.

Convulsies

Er zijn gevallen van convulsies gemeld in verband met de behandeling met tranexaminezuur. Bij coronaire bypassoperaties (CABG) werden de meeste van deze gevallen gemeld na intraveneuze injecties van hoge doses tranexaminezuur. Bij het gebruik van de aanbevolen lagere doses tranexaminezuur was de incidentie van postoperatieve aanvallen dezelfde als bij onbehandelde patiënten.

Gezichtsstoornissen

Er moet worden gelet op mogelijke gezichtsstoornissen, waaronder afgenomen gezichtsvermogen, wazig zicht en verminderd kleurenzicht, en indien nodig moet de behandeling worden gestopt. Bij ononderbroken langetermijngebruik van tranexaminezuur zijn regelmatige oftalmologische onderzoeken (oogonderzoek inclusief gezichtsscherpte, kleurwaarneming, fundus, gezichtsveld, enz.) geïndiceerd. Bij pathologische oogafwijkingen, met name bij netvliesaanandoeningen, moet de arts in elk individueel geval na overleg met een specialist beslissen of langetermijngebruik van tranexaminezuur noodzakelijk is.

Hematurie

Bij hematurie van de bovenste urinewegen bestaat er risico op urethra-obstructie.

Trombo-embolische voorvallen

Voorafgaand aan het gebruik van tranexaminezuur moeten de risicofactoren van trombo-embolische aandoeningen in overweging worden genomen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen of bij patiënten met een verhoogde incidentie van trombo-embolische voorvallen in hun familiegeschiedenis (patiënten met een hoog risico op trombofilie), mag tranexaminezuur alleen worden toegediend als er een dwingende medische indicatie is en dit na overleg met een arts met ervaring in de hemostaseologie en onder streng medisch toezicht (zie rubriek 4.3).

Tranexaminezuur dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die orale anticonceptiva krijgen, vanwege het verhoogde risico op trombose (zie rubriek 4.5).

Gedissemineerde intravasale bloedstolling

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, moet dit 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 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 vanzelf de verschillende elementen in dit profiel verandert. Bij 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 dient alleen te worden overwogen wanneer er geschikte 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 moet plaatsvinden onder streng toezicht van een arts met ervaring op dit gebied. Geneesmiddelen die inwerken op de hemostase moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten die met tranexaminezuur worden behandeld. Er is een theoretisch risico op een verhoogd trombusvorming-potentieel, zoals bij oestrogenen. Anderzijds kan de antifibrinolytische werking van het middel worden tegengegaan met trombolytica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tranexaminezuur bij zwangere vrouwen. Hoewel dieronderzoeken niet duiden op teratogene effecten, wordt tranexaminezuur niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Er is op basis van de beperkte klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur in verschillende klinische hemorragische situaties tijdens het tweede en derde trimester geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld. Tranexaminezuur dient tijdens de gehele zwangerschap alleen te worden gebruikt als het verwachte voordeel het potentiële risico rechtvaardigt.

Borstvoeding

Tranexaminezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om deze reden wordt het geven van borstvoeding afgeraden.

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-marketingervaringen gemelde bijwerkingen zijn hieronder op basis van systeem/orgaanklasse vermeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen worden weergegeven in de onderstaande tabel. Bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de primair(e) MedDRA-systeem-/orgaanklasse. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

| Systeem-/orgaanklasse | Vaak ($\geq 1/100$, <1/10) | Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|------------------------------|---|--|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | | | - Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | - Convulsies, met name bij verkeerd gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4) |

| Systeem-/orgaanklasse | Vaak ($\geq 1/100$, <1/10) | Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--------------------------------|---|--|--|
| Oogaandoeningen | | | - Visusstoornissen, waaronder verminderde kleurwaarneming |
| Bloedvataandoeningen | | | - Malaise met hypotensie, met of zonder verlies van bewustzijn (doorgaans na een te snelle intraveneuze injectie, in uitzonderlijke gevallen na orale toediening) - Arteriële of veneuze trombose op elke locatie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | - Diarree - Braken - Misselijkheid | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Tot de tekenen en symptomen kunnen duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie 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: antihemorragica, antifibrinolytica, aminozuren
ATC-code: B02AA02

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

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

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

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat hoge tranexamine-doseringen de complementactiviteit kunnen verlagen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen vanaf 1 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 wat betreft leeftijd, soort operatie en 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 inductie 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 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 einde van de 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 circa 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 de concentratie 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 eliminatieweg. 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 bedraagt circa 3 uur.

Overige 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. 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 bij intrathecaal gebruik van tranexaminezuur epileptogene activiteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening: de oplossing voor injectie/infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing voor injectie dient te worden afgevoerd. Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6 ml type I glazen injectieflacon met 5 ml vulvolume in blisterverpakking en kartonnen doos.

10 ml type I glazen injectieflacon met 10 ml vulvolume in blisterverpakking en kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

5 x 5 ml, 10 x 5 ml;

5 x 10 ml, 10 x 10 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tranexaminezuur Baxter 100 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie kan worden gemengd met de meeste oplossingen voor infusie, zoals elektrolytoplossingen, koolhydraatoplossingen, aminozuuroplossingen en dextranoplossingen. Aan dit geneesmiddel kan heparine worden toegevoegd.

Tranexaminezuur Baxter 100 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

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

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124389

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST