

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranexaminezuur Kabi 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 10 mg tranexaminezuur
Elke fles van 50 ml bevat 500 mg tranexaminezuur
Elke fles van 100 ml bevat 1000 mg tranexaminezuur

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 2,8 mg natrium.
Elke fles van 50 ml bevat 137,7 mg natrium.
Elke fles van 100 ml bevat 275,4 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Heldere en kleurloze oplossing voor infusie, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 6,5 - 8,0.

Osmolaliteit: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tranexaminezuur is geïndiceerd bij volwassen en kinderen vanaf één 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:
 - Menorragie en metrorragie;
 - Maagdarmbloedingen;
 - Urinewegaandoeningen met bloedingen, na prostaatchirurgie of chirurgische procedures die een invloed op de urinewegen hebben;
- Keel-, neus- en oorchirurgie (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 vanwege de toediening van een fibrinolyticum.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Tenzij anders voorgeschreven, worden de volgende doses aanbevolen:

- Standaardbehandeling van lokale fibrinolyse: 0,5 g (1 fles van 50 ml) tot 1 g (1 fles van 100 ml of 2 flessen van 50 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze infusie (= 10 ml/minuut) twee tot drie keer per dag
- Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse: 1 g (1 fles van 100 ml of 2 flessen van 50 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze infusie (= 10 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:

Serum creatinine micromol/l	mg/10 ml	IV dosis	Toediening
120 to 249	1,35 tot 2,82	10 mg/kg LG	Elke 12 uur
250 to 500	2,82 tot 5,65	10 mg/kg LG	Elke 24 uur

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

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 momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt en worden beschreven in rubriek 5.1.

Ouderen

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De toediening is strikt beperkt tot langzame intraveneuze infusie met een maximum van 10 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 ophoping).
- Voorgeschiedenis van stuipen.

- Intrathecale, intraventriculaire injectie en 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 infusies dienen zeer langzaam te worden gegeven (max. 10 ml per minuut).
- 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, verminderd kleurenzien, en indien nodig, dient de behandeling te worden stopgezet. Bij langdurig continu gebruik van tranexaminezuur is regelmatig oftalmologisch onderzoek (oogonderzoek inclusief 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.

Hematurie

In geval van hematurie vanuit de bovenste urinewegen bestaat het risico op urinewegobstructie in de lagere zones van de urinewegen.

Trombo-embolische voorvallen

Vóór 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 familieanamnese (patiënten met een hoog risico op trombofilie) mag tranexaminezuur 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).

Tranexaminezuur moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die orale contraceptiva gebruiken vanwege het verhoogde risico op trombose (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 predominante activering van het fibrinolytische systeem met acute hevige bloedingen.

Karakteristiek komt het hematologische profiel ongeveer neer op het volgende: 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. 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.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 137,7 mg natrium per fles van 50 ml, overeenkomend met 6,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 275,4 mg natrium per fles van 100 ml, overeenkomend met 13,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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 gelijktijdig gebruik met oestrogenen. Anderzijds kan het antifibrinolytische effect van het geneesmiddel 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. Als gevolg hiervan wordt tranexaminezuur niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel studies bij dieren niet wijzen op teratogene effecten.

Beperkte klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur in verschillende klinische hemorragische settings tijdens het tweede en derde trimester hebben geen schadelijk effect op de foetus aangetoond. Tranexaminezuur dient alleen tijdens de zwangerschap te 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 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. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Stuipen, met name bij verkeerd gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visusstoornissen, waaronder verminderd kleurenzien
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Malaise met hypotensie, met of zonder bewustzijnsverlies (doorgaans na een te snelle intraveneuze injectie, in uitzonderlijke gevallen na orale toediening) Arteriële of veneuze embolie op alle mogelijke locaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, Braken, Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	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 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: antihemorrhagica, 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 wordt gekoppeld aan plasminogeen bij omzetting in plasmine.

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

In-vitro-onderzoeken hebben laten zien dat hoge tranexamedoseringen de complementactiviteit verlaagden.

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 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 gebruikte 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 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

Nierfunctiestoornissen

De plasmaconcentraties nemen toe bij patiënten met nierfalen.

Pediatrische populatie

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

Natriumchloride
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De oplossing voor infusie is enkel bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet vernietigd worden.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen bewaartijden en –omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing voor infusie wordt aangeboden in polyethyleen flessen (KabiPac), primaire verpakking afgesloten met een dop met rubberen schijven om het inbrengen van de naald of spike mogelijk te maken, met 50 ml of 100 ml in verpakkingen van 10, 20, 40 en 50 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tranexaminezuur Kabi is geïndiceerd voor gebruik als eenmalige dosis; ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid. Voor toediening moet de oplossing visueel worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat het een heldere en kleurloze oplossing is. Het mag niet worden gebruikt als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.

Tranexaminezuur Kabi kan worden gemengd met de meeste oplossingen voor infusie zoals elektrolytoplossingen, koolhydraatoplossingen, aminozuuroplossingen en glucoseoplossingen.

Heparine kan worden toegevoegd aan Tranexaminezuur Kabi oplossing voor infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide

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

RVG 130935

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST