

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN
voor
Traxidot 100 mg/ml, oplossing voor injectie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Traxidot 100 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tranexaminezuur 100 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intraveneus gebruik

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

Specifieke indicaties omvatten:

- Bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse zoals:
- Menorragie en metrorragie,
- Maagdarmbloeding,
- Hemorragische urinewegaandoeningen, volgend op een prostaatoperatie of chirurgische ingrepen die gevolgen hebben voor de urineweg,
- Ingrepen aan Oor Neus Keel (adenoïdectomie, tonsillectomie, tandextracties),
- Gynaecologische ingrepen of aandoeningen van obstetrische oorsprong,
- Borst-, buikoperaties en andere grote chirurgische ingrepen zoals cardiovasculaire ingrepen,
- Onder controle houden van bloedingen door de toediening van een fibrinolytische agens.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Tenzij anders voorgeschreven worden de volgende doses aanbevolen:

1. Standaardbehandeling van lokale fibrinolyse:
0,5 g (1 ampul van 5 ml) tot 1 g (1 ampul van 10 ml of 2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur door langzame intraveneuze injectie (= 1 ml/min.) twee of driemaal daags
2. Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse:
1 g (1 ampul van 10 ml of 2 ml ampullen van 5 ml) tranexaminezuur door langzame intraveneuze injectie (= 1 ml/min.) elke 6 tot 8 uur, gelijk aan 15 mg/kg LG.

Nierfunctiestoornis

Bij nierinsufficiëntie die een risico van accumulatie inhoudt, is het gebruik van tranexaminezuur gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, moet de dosering van tranexaminezuur worden verlaagd naar gelang het serumcreatininespiegel:

| Serumcreatinine | | Dosis i.v. | Toediening |
|-----------------|-----------|-------------|---------------|
| µmol/l | mg/10 ml | | |
| 120–249 | 1,35–2,82 | 10 mg/kg LG | Iedere 12 uur |
| 250–500 | 2,82–5,65 | 10 mg/kg LG | Iedere 24 uur |
| >500 | >5,65 | 5 mg/kg LG | Iedere 24 uur |

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een leverinsufficiëntie .

Pediatische patiënten:

Voor kinderen vanaf één jaar is de dosering voor de huidige, goedgekeurde indicaties zoals beschreven in rubriek 4.1, ongeveer 20 mg/kg/dag. Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar over werkzaamheid, dosering en veiligheid voor deze indicaties.

De werkzaamheid, dosering en veiligheid van tranexaminezuur bij kinderen die een hartoperatie ondergaan zijn niet volledig vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt en worden beschreven in rubriek 5.1.

Ouderen:

Verlaging van dosering is niet nodig tenzij er bewijs van nierfalen is.

Wijze van toediening

De toediening is uitsluitend beperkt tot langzame intraveneuze injectie.

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 aandoeningen na consumptiecoagulopathie behalve bij patiënten met predominante activatie van het fibrinolytische systeem met acute ernstige bloeding (zie rubriek 4.4)

Ernstige nierinsufficiëntie (risico van accumulatie)

Voorgeschiedenis van convulsies

Intrathecale en intraventriculaire injectie, intracerebrale toediening (risico van cerebraal oedeem en convulsies)

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

De hierboven aangegeven indicaties en wijze van toediening moeten nauwgezet worden gevolgd:

- Intraveneuze injecties moeten zeer langzaam worden toegediend
- Tranexaminezuur mag niet intramusculair worden toegediend.

Convulsies

Gevalen van convulsies zijn gemeld gerelateerd aan behandeling met tranexaminezuur. Bij coronaire bypassoperaties (CABG) werden de meeste van deze gevallen gemeld na intraveneuze (i.v.) injectie van tranexaminezuur in hoge doses. Bij gebruik van de aanbevolen lagere doses tranexaminezuur was de incidentie van postoperatieve aanvallen dezelfde als die bij onbehandelde patiënten.

Visuele verstoringen

Er moet aandacht worden besteed aan mogelijke visuele verstoringen waaronder slechtziendheid, wazig zicht, beperkte kleurwaarneming en indien nodig moet de behandeling worden stopgezet. Bij constant, langdurig gebruik van tranexaminezuur oplossing voor injectie zijn regelmatige oftalmologische onderzoeken (oogonderzoeken waaronder gezichtsscherpte, kleurwaarneming, fundus, gezichtsveld etc.) geïndiceerd. Bij pathologische oftalmologische veranderingen, vooral bij netvliesaanandoeningen moet de arts, na het raadplegen van een specialist, in elk individueel geval beslissen over de noodzaak van langdurig gebruik van tranexaminezuuroplossing voor injectie.

Hematurie

In gevallen van hematurie van de bovenste urineweg bestaat het risico van verstopping van de urineleiders.

Trombo-embolische voorvallen

Voordat u tranexaminezuur gebruikt moeten risicofactoren van trombo-embolische aandoeningen worden overwogen. Voor patiënten met een geschiedenis van trombo-embolische ziekten of bij patiënten met toegenomen incidentie van trombo-embolische voorvallen in hun familiegeschiedenis (patiënten met een hoog risico op trombofilie), mag tranexaminezuuroplossing voor injectie alleen worden toegediend met dringende medische indicatie na raadpleging van een arts die ervaren is in hemostaseologie, en onder strikt medisch toezicht (zie rubriek 4.3). Tranexaminezuur moet zorgvuldig worden toegediend bij patiënten die orale anticonceptiva krijgen vanwege het verhoogde risico op trombose (zie rubriek 4.5).

Gedissemineerde intravasale stolling

Patiënten met gedissemineerde intravasale stolling (DIC) mogen in de meeste gevallen niet worden behandeld met tranexaminezuur (zie rubriek 4.3). Als tranexaminezuur wordt gegeven moet het worden beperkt tot personen met overwegend activering van het fibrinolytische systeem en acute ernstige bloeding. Het hematologische profiel omvat kenmerkend het volgende: verminderde euglobuline stolsel-lysis-tijd; verlengde prothombine-tijd; verlaagde plasmaniveaus van fibrinogeen, factor V en VIII, plasminogeen fibrinolysine en alfa-2-macroglobuline; normale plasmawaarden van P- en P-complex; i.e. factor II (protrombine), VIII en X; verhoogde plasmafibrinogeenwaarden van afbraakproducten van fibrinogeen; een normaal aantal bloedplaatjes. Het voorgaande

veronderstelt dat de onderliggende ziekte toestand op zich niet de verschillende elementen in dit profiel verandert. In zulke acute gevallen is één dosis van 1g tranexaminezuur vaak voldoende om het bloeden te beheren. Toediening van tranexaminezuur in DIC dient alleen te worden overwogen wanneer 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. Simultane behandeling met antistollingsmiddelen moet plaatsvinden onder streng toezicht van een arts met ervaring op dit gebied. Geneesmiddelen die reageren op hemostase moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten die met tranexaminezuur worden behandeld. Er is een theoretisch risico van meer kans op trombusvorming, zoals met oestrogenen. Ook kan de 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 anticonceptiemiddelen gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur bij zwangere vrouwen. Hoewel dieronderzoek 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 de tweede en derde trimesters werd geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld. Tranexaminezuur moet alleen gedurende de hele zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt.

Borstvoeding

Tranexaminezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8. Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken en post-marketingervaring staan hieronder vermeld naar systeem/orgaanklasse.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gemelde bijwerkingen staan in de tabel hieronder. Bijwerkingen staan vermeld volgens de primaire systeem/orgaanclassen van MedDRA. In elke systeem/orgaanklasse staan bijwerkingen gerangschikt op frequentie. In elk frequentiebereik worden bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst. Frequenties werden als volgt gedefinieerd: Zeer

vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Reactie |
|---------------------------------------|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Niet bekend | - Overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie |
| Zenuwstelselaandoeningen | Niet bekend | - Convulsies met name bij verkeerd gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4) |
| Oogaandoeningen | Niet bekend | - Visuele verstoringen waaronder beperkte kleurwaarneming |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | - Malaise met hypotensie, met of zonder verlies van bewustzijn (meestal na een te snelle intraveneuze injectie, bij wijze van uitzondering na orale toediening) - Arteriële of veneuze trombose op willekeurige plaatsen |
| Maagdarmstelselaandoeningen | 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 is geen geval van overdosis gemeld. Teken en symptomen kunnen duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie en convulsies omvatten. Het is aangetoond dat convulsies zich meestal vaker voordoen bij toenemende dosis. Controle van overdosis moet ondersteunend zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: haemostatica, antifibrinolytica, ATC-code: B02 AA02
Tranexaminezuur heeft een anti-hemorragische werking doordat het de fibrinolytische eigenschappen van plasmine remt. Een complex met tranexaminezuur, waarbij

plasminogeen wordt gevormd; het tranexaminezuur wordt aan plasminogeen gebonden als het tot plasmine wordt getransformeerd. De werking van het tranexaminezuur-plasminocomplex op de werking van fibrine is geringer dan de werking van alleen vrije plasmine. *In-vitro* -onderzoek toonde aan dat hoge doses tranexamine de aanvullende werking verlaagde.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan één jaar

In literatuuronderzoek werden 12 onderzoeken naar werkzaamheid vastgesteld voor hartchirurgie bij kinderen, waarbij 1073 kinderen betrokken waren, en waarvan 631 tranexaminezuur kregen. De meesten van hen zaten in een controlegroep vergeleken met placebo. De onderzoekspopulatie was heterogeen wat leeftijd, soort operatie en doseringsschema's betreft. Onderzoeksresultaten met tranexaminezuur suggereren verminderd bloedverlies en minder voorschriften voor bloedproducten bij hartoperaties bij kinderen met cardiopulmonaire bypass (CPB), waarbij een groot risico op bloedingen bestaat, vooral bij cyanotische patiënten of patiënten die een herhaalde operatie ondergaan. Het meest aangepaste doseringsschema bleek te zijn:

- eerste bolus van 10 mg/kg na het inleiden van anesthesie en vóór incisie in de huid,
- continue infusie met 10 mg/kg/uur of injectie in de CPB-pompaanzuiging van een dosis die is aangepast aan de CPB-ingreep, hetzij naar gewicht van de patiënt met een dosis van 10 mg/kg, hetzij naar volume van CPB-pompaanzuiging, en de laatste injectie van 10 mg/kg aan het eind van de CPB-ingreep. Hoewel bij zeer weinig patiënten is bestudeerd, suggereren de beperkte gegevens dat continue infusie de voorkeur heeft, omdat het de therapeutische plasmaconcentratie gedurende de hele operatie zou handhaven. Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar effect van doses of PK-onderzoek bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van tranexaminezuur in plasma vormen zich snel na een korte intraveneuze infusie, waarna plasmaconcentraties op multi-exponentiële wijze afnemen.

Distributie

De binding van tranexaminezuur met plasmaproteïne is circa 3% bij therapeutische plasmaspiegels en lijkt zich volledig aan plasminogeen te binden. Tranexaminezuur bindt zich niet met serumalbumine. Het eerste distributievolume is circa 9 tot 12 liter. Tranexaminezuur gaat door de placenta. Na toediening van een intraveneuze injectie met 10 mg/kg aan 12 zwangere vrouwen, varieerde de concentratie van tranexaminezuur in serum van 10-53 µg/ml terwijl dat in navelstrengbloed varieerde van 4-31 µg/ml. Tranexaminezuur verspreidt zich snel in de gewrichtsvloeistof en het gewrichtsmembraan. Na toediening van een intraveneuze injectie van 10 mg/kg aan 17 patiënten die een knieoperatie ondergingen, waren concentraties in de gewrichtsvloeistoffen gelijk aan die waargenomen in overeenkomstige serummonsters. De concentratie van tranexaminezuur in een aantal andere weefsels is een fractie van die waargenomen in het bloed (moedermelk, een honderdste; hersenvocht, een tiende; oogvocht, een tiende). Tranexaminezuur is waargenomen in sperma waar het fibrinolytische activiteit remt, maar het heeft geen invloed op spermamigratie.

Eliminatie

Het wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine als onveranderd geneesmiddel. Uitscheiding in de urine via glomerulaire filtratie is de belangrijkste afvoerweg. Renale

klaring is gelijk aan plasmaklaring (110 tot 116 ml/min). Ongeveer 90% van het tranexaminezuur wordt uitgescheiden in de eerste 24 uur na intraveneuze toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht. Eliminatiehalfwaardetijd van tranexaminezuur is circa 3 uur.

Speciale populaties

De plasmaconcentratie is verhoogd bij patiënten met nierfalen.
Er is geen specifiek PK-onderzoek bij kinderen uitgevoerd.

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 en reproductietoxiciteit. Epileptogene activiteit is waargenomen bij dieren met intrathecaal gebruik van tranexaminezuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur voor pH-aanpassing
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Traxidot 100 mg/ml, oplossing voor injectie mag niet worden gemengd met bloed of infusievloeistoffen die penicilline bevatten, die daardoor worden geïnactiveerd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen
5 ml en 10 ml Type I glazen ampullen in een verpakking van 1, 5 of 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Traxidot 100 mg/ml kan worden vermengd met de volgende infusievloeistoffen: Elektrolyt-oplossingen, koolhydraatoplossingen, aminozuuroplossingen en dextranoplossingen. Traxidot 100 mg/ml oplossing voor injectie kan ook worden vermengd met heparine.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Atnahs Pharma UK Ltd.
Sovereign House, Miles Gray Road,
Basildon, Essex, SS14 3FR,
Verenigd Koninkrijk

Formatted: Indent: First line: 1.5 cm

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

Traxidot 100 mg/ml, oplossing voor injectie RVG 118174

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 januari 2017
