

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tranexamsäure Tillomed 500 mg Filmdabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Tranexamsäure 500 mg als Wirkstoff.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 3,50 mg Hydriertes Rizinusöl und 0,648 mg Propylenglycol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Filmdabletten

Gebrochen weiße bis blassgelbe, ovale Filmdabletten, mit glatten Seiten zur oralen Anwendung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitige Anwendung bei Hämorrhagie bzw. Risiko einer Hämorrhagie bei erhöhter Fibrinolyse bzw. Fibrinogenolyse. Lokale Fibrinolyse bei Folgendem:

- Prostataktomie und Blasenoperation
- Menorrhagie
- Schwere Epitaxis
- Konisation der Zervix
- Verhinderung von rezidivierender Hämorrhagie bei traumatischem Hyphäma
- Hereditäres Angioödem
- Management von Zahnextraktion bei Personen mit Hämophilie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1. Lokale Fibrinolyse: Die empfohlene Standarddosierung beträgt 15-25 mg/kg Körpergewicht (d.h. 2-3 Tablette) zwei- bis dreimal täglich. Für die unten aufgelisteten Indikationen können die folgenden Dosierungen angewendet werden:

1a. Prostataktomie: Die Vorbeugung und Behandlung von Hämorrhagie bei Hochrisikopatienten sollte prä- bzw. postoperativ mittels Tranexamsäure als Injektion beginnen; danach 2 Tablette drei- bis viermal täglich, bis keine makroskopische Hämaturie mehr vorhanden ist.

1b. Menorrhagie: Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tablette dreimal täglich solange wie nötig bis zu maximal 4 Tagen. Bei sehr starker Regelblutung kann die Dosis erhöht werden. Die Gesamtdosis sollte 4g täglich (8 Tablette) nicht überschreiten. Die Behandlung mit Tranexamsäure sollte nicht vor dem Einsetzen der Regelblutung begonnen werden.

1c. Schwere Epitaxis: Wenn eine rezidivierende Blutung zu erwarten ist, sollte die orale Therapie (2 Tabletten dreimal täglich) über 7 Tage verabreicht werden.

1d. Konisation der Zervix: 3 Tabletten dreimal täglich über 12-14 Tage.

1e. Verhinderung von rezidivierender Hämorrhagie bei traumatischem Hyphäma: 2-3 Tabletten dreimal täglich über 7 Tage. Dosis ausgehend von 25 mg/kg dreimal täglich.

2. Hereditäres Angioödem: Einige Patienten sind sich des Beginns der Erkrankung bewusst; die geeignete Behandlung für diese Patienten beträgt intermittierend 2-3 Tabletten zwei- bis dreimal täglich über einige Tage. Andere Patienten erhalten diese Dosis kontinuierlich.

3. Hämophilie: Zur Vorbeugung und Behandlung von Hämorrhagie beim Management von Zahnextraktionen 2-3 Tabletten alle acht Stunden über 6-8 Tage. Dosis ausgehend von 25 mg/kg.

Niereninsuffizienz: Nach Extrapolation von Clearance-Daten zur intravenösen Darreichungsform empfiehlt sich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz folgende Reduktion der oralen Dosis.

Serumkreatinin		Dosis Tranexamsäure
($\mu\text{mol/l}$)	mg/100 ml	
120-249	1.35-2.82	15 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
250-500	2.82-5.65	15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden

Ältere Patienten: Außer bei Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Richtlinien unten).

Kinder und Jugendliche: Die Dosis ist je nach Körpergewicht ausgehend von 25mg/kg pro Dosis zu berechnen. Es sind jedoch nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tranexamsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute thromboembolische Erkrankung wie Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder zerebrale Venen- und Sinusthrombose
- Venöse oder arterielle Thrombosen in der Anamnese.
- Fibrinolytische Zustände infolge einer disseminierten intravasalen Koagulopathie.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin > 500 $\mu\text{mol/l}$) aufgrund von Kumulationsgefahr.
- Krampfanfälle in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit einer Tranexamsäuretherapie ist über Krampfanfälle berichtet worden. In der Koronararterien-Bypass Chirurgie (CABG) wurden die meisten dieser Fälle nach einer intravenösen (i.v.) Injektion von Tranexamsäure in hohen Dosen berichtet. Bei der Anwendung der empfohlenen niedrigeren Dosen von Tranexamsäure traten postoperative Krampfanfälle genauso häufig wie bei unbehandelten Patienten auf.

Es sollte auf das mögliche Auftreten von Sehstörungen geachtet werden, einschließlich eingeschränktes Sehvermögen oder verschwommenes Sehen, und falls erforderlich sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei kontinuierlicher Langzeitanwendung von Tranexamsäure Tillomed sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (Augenuntersuchungen einschließlich Sehschärfe, Augenhintergrund, Gesichtsfeld etc.) indiziert. Bei pathologischen Augenveränderungen, insbesondere bei Erkrankungen der Netzhaut, muss der behandelnde Arzt die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Langzeitanwendung von Tranexamsäure nach Hinzuziehen eines Spezialisten in jedem Einzelfall fällen.

Bei einer renalen Hämaturie besteht die Gefahr von Anurie infolge einer Urethraobstruktion.

Vor der Anwendung von Tranexamsäure sollte der Patient auf Risikofaktoren thromboembolischer Erkrankungen untersucht werden. Bei Patienten, die thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese aufweisen oder bei denen familienanamnestisch eine auffällige Häufung an thromboembolischen Ereignissen ermittelt wird (thrombophile Risikopatienten), dürfen Tranexamsäure Tillomed Filmtabletten nur bei strenger Indikationsstellung nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt und unter sorgfältiger medizinischer Überwachung anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Jede Anwendung von Tranexamsäure bei Patienten mit hereditärem Angioödem sollte nur durch einen in der Behandlung dieses Krankheitsbildes erfahrenen Arzt erfolgen.

Die Anwendung von Tranexamsäure bei fibrinolytischem Zustand aufgrund disseminierter intravasaler Gerinnung wird nicht empfohlen.

Patientinnen mit unregelmäßiger Monatsblutung sollten Tranexamsäure nicht anwenden, bis die Ursache für die unregelmäßige Blutung festgestellt wurde. Wenn die Regelblutung nicht adäquat mit Tranexamsäure reduziert werden kann, sollte eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Tranexamsäure sollte bei Patienten, die orale Kontrazeptiva erhalten, aufgrund des erhöhten Thromboserisikos mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosierung von Tranexamsäure wegen der Kumulationsgefahr dem Serumkreatininspiegel entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine klinische Erfahrung mit Tranexamsäure bei menorrhagischen Jugendlichen unter 15 Jahren.

Tranexamsäure Tillomed 500 mg Filmtabletten enthalten Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen darf nur unter der engmaschigen Überwachung eines in diesem Bereich erfahrenen Arztes erfolgen. Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, sollten bei Patienten, die mit Tranexamsäure behandelt werden, nur mit Vorsicht angewendet werden. Es besteht theoretisch

ein erhöhtes Risiko für eine Thrombusbildung, z. B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Östrogenen. Alternativ kann die antifibrinolytische Wirkung dieses Arzneimittels durch thrombolytische Arzneimittel antagonisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen über die Anwendung bei Schwangeren vor. Tranexamsäure wurde in tierexperimentellen Studien nur 6/10 unzureichend auf alle Aspekte der Reproduktionstoxikologie untersucht. Die Einnahme von Tranexamsäure ist in der Frühschwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen). Tranexamsäure passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut vergleichbare Konzentrationen wie im mütterlichen Blut. Als Vorsichtsmaßnahme wird Tranexamsäure während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Begrenzte klinische Daten über die Verwendung von Tranexamsäure in verschiedenen klinischen Hämorrhagie-Situationen während des zweiten und dritten Trimesters haben keine schädlichen Auswirkungen auf den Fötus ergeben. Tranexamsäure sollte während der gesamten Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Tranexamsäure geht in die Muttermilch über. Bei Patientinnen, die 2 Tage lang mit Tranexamsäure behandelt wurden, lag die Konzentration in der Muttermilch bei 1 % der maximalen Serumspiegel. Die Behandlung von stillenden Frauen, insbesondere die Langzeitbehandlung, sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Wirkungen von Tranexamsäure bei Neugeborenen/Säuglingen vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Die entwicklungs- und gesundheitsfördernden Wirkungen des Stillens sollten ebenso berücksichtigt werden wie der klinische Bedarf der Mutter an Tranexamsäure und mögliche schädliche Wirkungen der Tranexamsäure oder der mütterlichen Grunderkrankung auf das gestillte Kind.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Tranexamsäure auf die Fruchtbarkeit vor. In Tierstudien hatte Tranexamsäure bei klinisch relevanten Dosen keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tranexamsäure 500 mg Tabletten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen geordnet aufgeführt. Den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeiten der Nebenwirkungen:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Entwicklung einer pathologischen Blutungszeit.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Nicht bekannt: Krampfanfälle, insbesondere bei inkorrektter Anwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbensehens

Gefäßerkrankungen

Selten: Thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie oder ischämischer Schlaganfall

Sehr selten: Arterielle oder venöse Thrombosen, die an allen Körperstellen auftreten können, Unwohlsein mit Hypotonie, mit oder ohne Bewusstseinsverlust (im Allgemeinen nach einer zu schnellen intravenösen Injektion, in Ausnahmefällen nach oraler Verabreichung)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verdauungsstörungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, können auftreten, sind aber reversibel.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Allergische Dermatitis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können folgende Störungen auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Kopfschmerzen, orthostatische Beschwerden und/oder Hypotonie, Myopathie und Krampfanfälle. Es hat sich gezeigt, dass Krampfanfälle bei höheren Dosen von Tranexamsäure tendenziell häufiger auftreten. Bei prädisponierten Patienten besteht ein Thromboserisiko.

Behandlung einer Überdosierung:

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Diesbezüglich ist für eine ausreichende Diurese zu sorgen. Eine Behandlung mit Antikoagulantien sollte in Betracht gezogen werden. Im Falle einer oralen Einnahme hoher Dosen von Tranexamsäure Tillomed Filmtabletten können folgende Maßnahmen hilfreich sein: Auslösen von Erbrechen, Magenspülung, Behandlung mit Aktivkohle.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika - Antifibrinolytika - Aminosäuren
ATC-Code: B02AA02

Tranexamsäure zeigt eine antihämorrhagische Wirkung, indem es die fibrinolytischen Eigenschaften von Plasmin hemmt.

Es bildet sich ein Komplex aus Tranexamsäure und Plasminogen; Tranexamsäure bindet an Plasminogen und hemmt dessen Aktivierung zu Plasmin.

Die Aktivität des Tranexamsäure-Plasmin-Komplex auf die Aktivität von Fibrin ist geringer als die Aktivität von freiem Plasmin alleine.

Bei der Hypermenorrhoe ist die Behandlung mit Tranexamsäure Tillomed symptomatisch, da Tranexamsäure die der verstärkten Regelblutung zugrunde liegende Ursache nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Tranexamsäure Tillomed Filmtabletten beträgt bei einer Dosierung von 0,5 – 2,0 g ca. 35 % und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Nach oraler Verabreichung steigen $C_{\max}$ und renale Exkretion linear mit der Dosis zwischen 0,5 und 2 g an. Nach einmaliger oraler Gabe von 0,5 g Tranexamsäure liegt $C_{\max}$ bei ca. 5 µg/ml, nach 2 g bei 15 µg/ml. Nach einmaliger oraler Gabe von 2 g Tranexamsäure bleibt die therapeutische Konzentration im Plasma bis zu 6 Stunden erhalten.

Die maximale Plasmakonzentration von Tranexamsäure ist nach intravenöser Gabe von 500 mg sofort erreicht. Die Konzentration nimmt dann über die nächsten 6 Stunden kontinuierlich ab. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

Nach intravenöser Gabe von 10 mg Tranexamsäure pro kg Körpergewicht treten nach 1, 3 bzw. 5 Stunden Plasmakonzentrationen von 18, 10 bzw. 5 mg/l auf.

Verteilung

Tranexamsäure verteilt sich im extrazellulären Raum und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Tranexamsäure wird in das intrazelluläre Kompartiment und die Zerebrospinalflüssigkeit verzögert abgegeben. Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 33% der Körpermasse.

Bei therapeutischem Plasmaspiegel beträgt die Plasma-Proteinbindung (Plasminogen) ca. 3%.

Elimination

Die Plasmaclearance liegt bei ca. 7 l/h. Ungefähr 95% der Tranexamsäure werden im Urin unverändert ausgeschieden. 90% der verabreichten Dosis werden über die Nieren in den ersten 12 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden (glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption).

Zwei Metaboliten wurden identifiziert: ein N-acetyliertes und ein D-aminiertes Derivat. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen erhöht und es besteht das Risiko einer Akkumulation von Tranexamsäure (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Langzeitstudien an Hunden und Katzen wurden Veränderungen der Netzhaut wie erhöhte Reflektivität, Atrophie der Photorezeptorsegmente, periphere Netzhautatrophie, Stäbchen- und Zapfenatrophie beobachtet. Die Veränderungen waren dosisabhängig und traten bei hohen Dosen auf.

Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, obwohl mögliche Auswirkungen auf die postnatale Reifung sowie auf die Entwicklung funktioneller Aspekte der prä- und postnatal exponierten Nachkommen nicht untersucht wurden.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Starch 1500)
Hyprolose (LH 11)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon (PVP K-30)Talkum
Hydriertes Rizinusöl
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (VEG 1.00663)

Tablettenfilm:

Opadry white OY-IN-58910
bestehend aus
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol (MW 6000)
Propylenglycol
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch der HDPE-Flasche: 25 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

HDPE-Flasche: Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminiumbasisfolie (OPA/Alu/PVC) und Aluminiumdeckfolie. Packungsgrößen à 10, 20, 30, 50, 60 und 100 Tabletten.

Flasche aus weißem Hartpolyethylen (HDPE) mit Polypropylenverschluss mit Dichteinlage/Induktionsversiegelung. Packungsgröße à 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland

Mitvertrieb:
Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8 ZULASSUNGSNUMMER

93771.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29.07.2016

10 STAND DER INFORMATION

09/2023