

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tranexamsäure Tillomed 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 100 mg Tranexamsäure.

Jede Ampulle mit 5 ml enthält 500 mg Tranexamsäure.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 1.000 mg Tranexamsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr.

Die genauen Anwendungsgebiete umfassen:

- Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse, wie z. B. Menorrhagie und Metrorrhagie,
- gastrointestinale Blutungen,
- Blutungen bei Harnwegserkrankungen, nach Prostataoperationen oder Operationen am Harntrakt,
- Hals-, Nasen-, Ohrenoperationen (Adenotomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen),
- gynäkologische Operationen oder geburtshilfliche Blutungen,
- Operationen am Thorax und Bauchraum sowie andere größere chirurgische Eingriffe wie z. B. kardiovaskuläre Operationen,
- Blutungen unter fibrinolytischer Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

1. Standarddosierung bei lokaler Fibrinolyse:
0,5 g (1 Ampulle à 5 ml) bis 1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5 ml)
Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) zwei- bis dreimal täglich
2. Standardtherapie bei generalisierter Fibrinolyse:
1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) alle 6 bis 8 Stunden, entsprechend 15 mg/kg KG

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da bei Niereninsuffizienz die Gefahr einer Kumulation besteht, ist die Anwendung von Tranexamsäure bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung der Tranexamsäure in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel reduziert werden:

Serumkreatinin		i.v.-Dosis	Verabreichung
µmol/l	mg/10 ml		
120 bis 249	1,35 bis 2,82	10 mg/kg KG	Alle 12 Stunden
250 bis 500	2,82 bis 5,65	10 mg/kg KG	Alle 24 Stunden
> 500	> 5,65	5 mg/kg KG	Alle 24 Stunden

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig.

Kinder und Jugendliche

Für die derzeit zugelassenen, in Abschnitt 4.1 aufgeführten Indikationen liegt die Dosierung für Kinder ab 1 Jahr im Bereich von 20 mg/kg/Tag. Jedoch sind für diese Indikationen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit verfügbar.

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Tranexamsäure bei Herzoperationen an Kindern wurden noch nicht umfassend geklärt. Derzeit liegen nur begrenzte Daten vor, die in Abschnitt 5.1 beschrieben werden.

Ältere Patienten

Außer bei Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ist hier keine Dosisreduktion nötig.

Art der Anwendung

Die Anwendung ist ausschließlich auf eine langsame intravenöse Injektion beschränkt (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Akute venöse oder arterielle Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4)

Hyperfibrinolytische Zustände infolge einer Verbrauchskoagulopathie, außer in Fällen, bei denen eine vorherrschende Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit akuten schweren Blutungen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4)

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kumulationsgefahr)

Krampfanfälle in der Anamnese

Intrathekale und intraventrikuläre Injektion, intrazerebrale Applikation (Gefahr von zerebralen Ödemen und Krampfanfällen)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die oben genannten Indikationen und die Art der Anwendung sind strikt einzuhalten:

- Intravenöse Injektionen müssen sehr langsam verabreicht werden.
- Tranexamsäure darf nicht intramuskulär angewendet werden.

Krampfanfälle

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.

Sehstörungen

Es sollte auf das mögliche Auftreten von Sehstörungen geachtet werden, einschließlich eingeschränktes Sehvermögen, verschwommenes Sehen und Störungen des Farbensehens. Falls erforderlich, sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei kontinuierlicher Langzeitanwendung von Tranexamsäure-Injektionslösung sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (Augenuntersuchungen einschließlich Sehschärfe, Farbensehen, 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-Injektionslösung nach Hinzuziehen eines Spezialisten in jedem Einzelfall fällen.

Hämaturie

Bei einer Hämaturie aus dem oberen Harntrakt besteht die Gefahr einer Urethraobstruktion.

Thromboembolische Ereignisse

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 Hochrisikopatienten), darf Tranexamsäure-Injektionslösung nur bei strenger Indikationsstellung nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt und unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Disseminierte intravasale Koagulopathie

Patienten mit disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) sollten üblicherweise nicht mit Tranexamsäure behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Tranexamsäure dennoch angewendet wird, dann nur bei solchen Patienten, bei denen eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems überwiegt und akute schwere Blutungen vorliegen.

Charakteristischerweise ergibt sich folgendes hämatologisches Profil: verkürzte Euglobulin-Lyse-Zeit; verlängerte Prothrombinzeit; verringerte Plasmaspiegel von Fibrinogen, Faktor V und VIII, Plasminogen, Fibrinolysin und Alpha-2-Makroglobulin; normale Plasmaspiegel von P und P-Komplex, d. h. von Faktor II (Prothrombin), VIII und X; erhöhte Plasmaspiegel von Fibrinogen-Abbauprodukten; normale Thrombozytenzahl. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die zugrunde liegende Erkrankung selbst die verschiedenen Komponenten dieses Profils nicht beeinflusst. In diesen akuten Fällen reicht eine Einzeldosis von 1 g Tranexamsäure oft aus, um die Blutung zu kontrollieren. Bei disseminierter intravasaler Koagulopathie sollte die Gabe von Tranexamsäure nur dann erwogen werden, wenn geeignete hämatologische Laborkapazitäten und Kenntnisse vorliegen.

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.

Wie auch bei Östrogenen besteht theoretisch ein erhöhtes Risiko für eine Thrombusbildung. Alternativ kann die antifibrinolytische Wirkung dieses Arzneimittels durch thrombolytische Arzneimittel antagonisiert werden

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tranexamsäure bei Schwangeren vor. Obwohl tierexperimentelle Studien keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung erbracht haben, wird Tranexamsäure daher als Vorsichtsmaßnahme im 1. Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen.

Begrenzte klinische Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure bei verschiedenen klinischen Blutungszuständen im 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen auf den Fötus. Tranexamsäure sollte während der gesamten Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Tranexamsäure geht in die Muttermilch über. Daher wird das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Tranexamsäure auf die Fruchtbarkeit vor.

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

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachfolgend nach Organklassen geordnet aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeitskategorie		
	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems			- Krampfanfälle, insbesondere bei inkorrektter Anwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Augenerkrankungen			- Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbensehens
Gefäßerkrankungen			- Unwohlsein mit Hypotonie, mit oder ohne Bewusstlosigkeit (im Allgemeinen nach einer zu schnellen i.v.-Injektion, in Ausnahmefällen auch nach oraler Gabe) - Arterielle oder venöse Thrombosen, die an verschiedenen Körperstellen auftreten können
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	- Diarrhö - Erbrechen - Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		- Allergische Dermatitis	

Die berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Sie sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet. Nebenwirkungen sind nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet, und ihre Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Als Anzeichen und Symptome können u. a. Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie und Krampfanfälle auftreten. Es hat sich gezeigt, dass Krampfanfälle bei höheren Dosen tendenziell häufiger auftreten.

Eine Überdosierung sollte symptomatisch behandelt werden.

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.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass hohe Dosierungen von Tranexamsäure die Aktivität von Komplement vermindern.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter > 1 Jahr

In einer Literaturübersicht fanden sich 12 Studien zur Wirksamkeit bei Herzoperationen im Kindesalter mit insgesamt 1.073 Kindern, von denen 631 Kinder Tranexamsäure erhalten haben. Bei den meisten Studien handelte es sich um kontrollierte Studien gegen Placebo. Die untersuchte Population war heterogen im Hinblick auf Alter, Art der Operationen und Dosierungsschemata. Die Studienergebnisse mit Tranexamsäure weisen auf einen verminderten Blutverlust und einen verminderten Bedarf an Blutprodukten bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen im Kindesalter hin, wenn ein hohes Blutungsrisiko besteht, insbesondere bei zyanotischen Patienten oder Patienten, die wiederholt operiert werden. Das bestangepasste Dosierungsschema scheint Folgendes zu sein:

- zunächst ein Bolus von 10 mg/kg nach Einleiten der Anästhesie und vor dem Einschnitt in die Haut,
- Dauerinfusion von 10 mg/kg/Stunde oder Injektion in das *Priming* der Herz-Lungen-Maschine in einer Dosierung, die an das Verfahren des kardiopulmonalen Bypass angepasst ist, entweder entsprechend des Gewichts des Patienten mit einer Dosis von 10 mg/kg oder entsprechend des Priming-Volumens der Herz-Lungen-Maschine, wobei die letzte Injektion von 10 mg/kg am Ende des kardiopulmonalen Bypass appliziert werden soll.

Begrenzte Daten bei nur sehr wenigen Patienten deuten darauf hin, dass eine Dauerinfusion vorzuziehen ist, da sich so therapeutische Plasmakonzentrationen während des gesamten Eingriffs aufrechterhalten lassen.

Zur Dosis-Wirkungsbeziehung oder Pharmakokinetik bei Kindern wurden keine speziellen Studien durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer kurzen intravenösen Infusion werden schnell die maximalen Plasmakonzentrationen von Tranexamsäure erreicht. Anschließend verringern sich die Plasmakonzentrationen wieder in einem multiexponentziellen Verlauf.

Verteilung

Bei therapeutischen Plasmaspiegeln beträgt die Plasmaeiweißbindung von Tranexamsäure ca. 3 % und scheint vollständig auf die Bindung an Plasminogen zurückzuführen zu sein. Tranexamsäure bindet nicht an Serumalbumin. Das initiale Verteilungsvolumen beträgt 9 bis 12 Liter.

Tranexamsäure ist plazentagängig. Nach einer intravenösen Injektion von 10 mg/kg bei 12 schwangeren Frauen bewegte sich die Serumkonzentration von Tranexamsäure zwischen 10 und 53 µg/ml und die Konzentration im Nabelschnurblut zwischen 4 und 31 µg/ml. Tranexamsäure diffundiert rasch in die Gelenkflüssigkeit und die Synovialmembran. Nach einer intravenösen Injektion von 10 mg/kg bei 17 Patienten mit Knieoperationen waren die Konzentrationen in der Gelenkflüssigkeit vergleichbar mit denen in den entsprechenden Blutproben. Die Konzentrationen von Tranexamsäure in einer Vielzahl anderer Gewebe beträgt nur einen Bruchteil der Konzentration im Blut (Muttermilch $1/100$ Zerebrospinalflüssigkeit $1/10$, Kammerwasser $1/10$). Tranexamsäure wurde im Sperma nachgewiesen, wo sie die fibrinolytische Aktivität hemmt, die Migration der Spermien jedoch nicht beeinflusst.

Elimination

Es wird hauptsächlich mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden. Die renale Ausscheidung durch glomeruläre Filtration stellt den hauptsächlichsten Eliminationsweg dar. Die renale Clearance entspricht der Plasma-Clearance (110 bis 116 ml/min). Nach intravenöser Gabe von 10 mg/kg KG werden rund 90 % der Tranexamsäure innerhalb der ersten 24 Stunden wieder ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Tranexamsäure beträgt etwa 3 Stunden.

Besondere Patientenpopulationen

Bei Patienten mit Nierenversagen erhöhen sich die Plasmakonzentrationen.

Bei Kindern wurden keine spezifischen Pharmakokinetikstudien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Mehrfachgabe, Genotoxizität, karzinogenem Potenzial, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten die präklinischen Untersuchungen keine besondere Gefährdung für den Menschen. Im Tierversuch wurde bei intrathekaler Anwendung von Tranexamsäure eine epileptogene Wirkung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Anbruch: Die Injektionslösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen.

Chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verbraucht werden. Wenn es nach Anbruch nicht sofort verbraucht wird, liegen Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Zu Lagerungsbedingungen nach erstem Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1, 5 oder 10 Multi- oder Nicht-Multi-Typ-I-Glas-5-ml-Ampullen im Umkarton; jede Ampulle enthält 500 mg Tranexamsäure.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Multi- oder Nicht-Multi-Typ-I-Glas-10-ml-Durchstechflaschen im Umkarton; jede Durchstechflasche enthält 1.000 mg Tranexamsäure.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Tranexamsäure-Injektionslösung kann mit den meisten Infusionslösungen, wie z. B. Elektrolytlösungen, Kohlenhydratlösungen, Aminosäurelösungen und Dextranlösungen, gemischt werden. Der Tranexamsäure-Injektionslösung kann Heparin hinzugegeben werden.

Tranexamsäure-Injektionslösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstr. 5 / 5A
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202025.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig