

TRANEXAMSÄURE EBERTH 100 mg/ml

Injektionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tranexamsäure Eberth 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tranexamsäure 100 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Verabreichung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 6,5 – 8,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zu den spezifischen Anwendungsgebieten gehören:

- ▶ Blutungen aufgrund einer generalisierten oder lokalen Fibrinolyse wie z. B.:
 - ▶ Menorrhagie und Metrorrhagie,
 - ▶ gastrointestinale Blutungen,
 - ▶ hämorrhagische Störungen der Harnwege, nach Prostataoperationen oder chirurgischen Eingriffen am Harntrakt,
- ▶ Hals-, Nasen-, Ohrenoperationen (Adenotomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen),
- ▶ gynäkologische Operationen oder Beschwerden in der Geburtshilfe,
- ▶ thorakale und abdominale Operationen sowie andere große chirurgische Eingriffe wie z. B. kardiovaskuläre Operationen,
- ▶ Management von Blutungen aufgrund einer Behandlung mit einem Fibrinolytikum.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet werden folgende Dosierungen empfohlen:

1. Standardbehandlung einer lokalen Fibrinolyse: 0,5 g (1 Ampulle mit 5 ml) bis 1 g (1 Ampulle mit 10 ml oder 2 Ampullen mit 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) zwei- bis dreimal täglich.
2. Standardbehandlung einer generalisierten Fibrinolyse: 1 g (1 Ampulle mit 10 ml oder 2 Ampullen mit 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) alle 6 bis 8 Stunden, entsprechend 15 mg/kg KG.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Niereninsuffizienz mit dem Risiko einer Anreicherung ist die Anwendung von Tranexamsäure bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosierung der Tranexamsäure in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel reduziert werden:

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

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Für die derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete (siehe Abschnitt 4.1) liegt die Dosierung bei Kindern ab 1 Jahr im Bereich von 20 mg/kg/Tag. Allerdings sind für diese Indikationen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit verfügbar.

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Tranexamsäure bei Kindern mit Herzoperationen wurden noch nicht vollständig geklärt. Die derzeit verfügbaren Daten sind begrenzt und werden im Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ältere Patienten

Sofern keine Hinweise auf eine Nierenfunktionsstörung bestehen, ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Art der Anwendung

Die Anwendung ist streng auf eine langsame intravenöse Injektion beschränkt.

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)

Fibrinolytische Zustände nach einer Verbrauchskoagulopathie, sofern keine überwiegende Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit akuten schweren Blutungen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4)

Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kumulationsgefahr)
Anamnese mit Krampfanfällen
Intrathekale und intraventrikuläre Injektion, intrazerebrale Anwendung (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 gegeben werden.

Krampfanfälle

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Tranexamsäure wurde über Krampfanfälle berichtet. In der Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG) wurden die meisten dieser Fälle nach einer i.v.-Injektion von hohen Dosen von Tranexamsäure berichtet. Bei der Anwendung der empfohlenen niedrigeren Dosen von Tranexamsäure war die Inzidenz von postoperativen Krampfanfällen vergleichbar mit der von unbehandelten Patienten.

Sehstörungen

Es muss auf das mögliche Auftreten von Sehstörungen geachtet werden, wie eingeschränktes Sehvermögen, verschwommenes Sehen, Störungen des Farbensehens und – falls erforderlich – muss die Therapie abgebrochen werden. Bei der kontinuierlichen Langzeitanwendung von Tranexamsäure-Injektionslösung sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen (Augenuntersuchungen einschließlich Sehschärfe, Farbsehen, Augenhintergrund, Gesichtsfeld etc.) angezeigt. Bei pathologischen ophthalmologischen Veränderungen, insbesondere bei Erkrankungen der Netzhaut, muss der Arzt die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Langzeitanwendung von Tranexamsäure-Injektionslösung nach Hinzuziehen eines Spezialisten auf der Basis jedes Einzelfalls treffen.

Hämaturie

Im Fall einer Hämaturie des oberen Harntrakts besteht die Gefahr einer Ureterobstruktion.

Thromboembolische Ereignisse

Vor der Anwendung von Tranexamsäure sollten Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen berücksichtigt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten thromboembolischen Erkrankungen oder mit einer auffälligen Häufung an thromboembolischen Ereignissen in der familiären Anamnese (thrombophile Hochrisikopatienten) darf Tranexamsäure-Injektionslösung nur bei strenger medizinischer Indikationsstellung, nach Rücksprache mit einem in der Hämostaseologie erfahrenen Arzt und unter engmaschiger medizinischer Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos ist bei der Anwendung von Tranexamsäure bei Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Disseminierte intravasale Koagulopathie

Die meisten Patienten mit disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) sollten nicht mit Tranexamsäure behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls Tranexamsäure verabreicht wird, muss dies auf solche Patienten beschränkt werden, bei denen eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems überwiegt und akute schwere Blutungen bestehen. Charakteristischerweise ergibt sich folgendes hämatologische Profil: verkürzte Euglobulin-Lysezeit; verlängerte Prothrombinzeit; verringerte Plasmaspiegel von Fibrinogen, Faktor V und VIII, Plasminogen, Fibrinolytin 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. Dabei wird davon ausgegangen, dass die zugrundeliegende 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 Verabreichung von Tranexamsäure nur dann in Betracht gezogen werden, wenn geeignete hämatologische Laboreinrichtungen und Kenntnisse vorhanden sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen darf nur unter strikter Kontrolle durch einen in diesem Bereich erfahrenen Arzt erfolgen. Bei der Anwendung von Arzneimitteln, welche auf die Hämostase wirken, bei mit Tranexamsäure behandelten Patienten ist Vorsicht geboten. Wie auch bei Östrogenen besteht theoretisch ein erhöhtes Risiko für eine Thrombusbildung. Alternativ kann die antifibrinolytische Wirkung des Arzneimittels durch thrombolytische Substanzen antagonisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden klinischen Daten zur Anwendung von Tranexamsäure bei Schwangeren vor. Vorsichtshalber wird Tranexamsäure daher im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen, obwohl tierexperimentelle Studien keinen Hinweis auf teratogene Effekte gezeigt haben. Im Rahmen der seltenen klinischen Anwendung von Tranexamsäure bei verschiedenen klinischen Blutungszuständen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon haben sich keine Hinweise auf für den Fötus schädliche Wirkungen gezeigt. Tranexamsäure sollte während der gesamten Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Tranexamsäure wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tranexamsäure auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor.

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen geordnet aufgelistet.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt: Die Nebenwirkungen sind nach den primären MedDRA-Systemorganklassen gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach deren Häufigkeit geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Krampfanfälle, insbesondere bei inkorrekt Anwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbensehens
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Unwohlsein mit Hypotonie, mit oder ohne Bewusstlosigkeit (im Allgemeinen nach einer zu schnellen i.v.-Injektion, in Ausnahmefällen auch nach oraler Verabreichung) Arterielle oder venöse Thrombosen an beliebigen Körperstellen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö Erbrechen Übelkeit
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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Folgende Anzeichen und Symptome sind möglich: Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie und Krampfanfälle. Es hat sich gezeigt, dass Krampfanfälle bei höheren Dosen tendenziell häufiger auftreten. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Antifibrinolytika
ATC-Code: B02AA02

Tranexamsäure entfaltet seine antihämorrhagische Wirkung, indem es die fibrinolytischen Eigenschaften von Plasmin hemmt. Es wird ein Komplex aus Tranexamsäure und Plasminogen gebildet; Tranexamsäure bindet bei der Umwandlung zu Plasmin an Plasminogen. 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 Dosen von Tranexamsäure die Aktivität des Komplements verringern.

Kinder und Jugendliche

Kinder > 1 Jahr

In einer Literaturübersicht wurden 12 Studien zur Wirksamkeit bei Herzoperationen im Kindesalter mit insgesamt 1073 Kindern gefunden, von denen 631 Kinder Tranexamsäure erhalten hatten. Die meisten dieser Studien waren kontrollierte Studien gegen Placebo. Die untersuchte Population war im Hinblick auf Alter, Art der Operation und Dosierungsschemata heterogen. Die Studienergebnisse

mit Tranexamsäure weisen auf einen verringerten Blutverlust und einen verringerten Bedarf für Blutprodukte bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen im Kindesalter hin, wenn ein hohes Blutungsrisiko besteht, insbesondere bei zyanotischen Patienten oder Patienten, die wiederholt operiert werden. Das am häufigsten verwendete Dosierungsschema schien folgendes zu sein:

- ▶ erster Bolus von 10 mg/kg nach der Narkoseeinleitung und vor der Hautinzision,
- ▶ kontinuierliche Infusion von 10 mg/kg/Stunde oder Injektion in das Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine in einer Dosierung, die an das HLM-Verfahren angepasst ist, entweder entsprechend des Gewichts des Patienten mit einer Dosis von 10 mg/kg oder entsprechend des Füllvolumens der Herz-Lungen-Maschine, mit der letzten Injektion von 10 mg/kg am Ende der kardiopulmonalen Bypass-Phase. Die begrenzten Daten von sehr wenigen Patienten deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Infusion vorzuziehen ist, da sich so während des gesamten Eingriffs therapeutische Plasmakonzentrationen aufrechterhalten lassen. Bei Kindern wurden keine speziellen Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung oder zur Pharmakokinetik durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer intravenösen Kurzinfusion werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Tranexamsäure schnell erreicht, um sich anschließend in einem multiexponentiellen Verlauf wieder zu verringern.

Verteilung

Bei therapeutischen Plasmaspiegeln beträgt die Plasmaproteinbindung von Tranexamsäure etwa 3 % und scheint vollständig auf die Bindung an Plasminogen zurückzuführen zu sein. Tranexamsäure bindet nicht an Serumalbumin. Das initiale Verteilungsvolumen liegt bei etwa 9 bis 12 Litern. Tranexamsäure ist plazentagängig. Nach einer intravenösen Injektion von 10 mg/kg bei 12 schwangeren Frauen lag die Serumkonzentration von Tranexamsäure bei 10 – 53 µg/ml und die Konzentration im Nabelschnurblut bei 4 – 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 im Serum der dazugehörigen Blutproben. In einer Vielzahl anderer Gewebe beträgt die Konzentration von Tranexamsäure nur einen Bruchteil der im Blut festgestellten Konzentration (Muttermilch: 1/100; Liquor: 1/10; Kammerwasser: 1/10). Tranexamsäure wurde im Sperma nachgewiesen, wo sie die fibrinolytische Aktivität hemmt, ohne jedoch die Migration der Spermien zu beeinflussen.

Elimination

Tranexamsäure wird hauptsächlich im 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). Rund 90 % der Tranexamsäure werden nach intravenöser Gabe von 10 mg/kg KG innerhalb der ersten 24 Stunden wieder ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Tranexamsäure beträgt etwa 3 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Nierenversagen ist die Plasmakonzentration erhöht.

Bei Kindern wurden keine spezifischen Pharmakokinetikstudien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Bei intrathekaler Anwendung von Tranexamsäure im Tierversuch wurde eine epileptogene Wirkung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure zur pH-Einstellung
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tranexamsäure Eberth 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht mit Blut gemischt werden oder mit Infusionslösungen, die Penicillin enthalten, weil es dadurch deaktiviert werden würde.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen
Glasampullen (Typ I) mit 5 ml und 10 ml in Packungsgrößen mit 1, 5 oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tranexamsäure Eberth 100 mg/ml Injektionslösung kann mit den folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

Elektrolyt-, Kohlenhydrat-, Aminosäuren- und Dextranlösungen.

Tranexamsäure Eberth 100 mg/ml Injektionslösung kann außerdem mit Heparin gemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

96203.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.12.2012 / 19.08.2019

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig