

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exacyl 500 mg/5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tranexaminezuur 500 mg voor 5 ml ampul.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ampullen met 5 ml oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze, steriele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Specifieke indicaties omvatten:

- Bloedingen als gevolg van algemene of lokale fibrinolyse zoals:
 - menorrhagie en metrorragie;
 - maagdarmbloedingen;
 - urinewegaandoeningen met bloedingen, na prostaatchirurgie of chirurgische procedures die een invloed op de urinewegen hebben;
- KNO-chirurgie (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:

1. Standaardbehandeling van lokale fibrinolyse:
0,5 g (1 ampul van 5 ml) tot 1 g (2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie (= 1 ml/minuut) twee tot drie keer per dag
2. Standaardbehandeling van algemene fibrinolyse:
1 g (2 ampullen van 5 ml) tranexaminezuur via langzame intraveneuze injectie (= 1 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:

Serumcreatinine		IV-dosis	Toediening
$\mu\text{mol/l}$	mg/10 ml		
120 tot 249	1,35 tot 2,82	10 mg/kg LG	Elke 12 uur
250 tot 500	2,82 tot 5,65	10 mg/kg LG	Elke 24 uur
> 500	> 5,65	5 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 op dit moment beschikbare gegevens zijn beperkt en zijn beschreven in rubriek 5.1.

Ouderen:

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

Wijze van toediening

TRANEXAMINEZUUR MAG UITSLUITEND INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND en mag niet intrathecaal of epiduraal worden toegediend (zie rubriek 4.3 en 4.4).

OM DE KANS OP FATALE MEDICATIEFOUTEN ALS GEVOLG VAN EEN ONJUISTE TOEDIENINGSWEG VAN TRANEXAMINEZUUR TE BEPERKEN, WORDT HET STERK AANBEVOLEN OM DE INJECTIESPUITEN DIE TRANEXAMINEZUUR BEVATTEN TE VOORZIEN VAN EEN ETIKET (zie rubriek 4.3, 4.4 en 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, epidurale, intraventriculaire injectie en intracerebrale toediening (risico op hersenoedeem en stuipen **en overlijden**)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De indicaties en wijze van toediening zoals hierboven vermeld dienen strikt te worden aangehouden:

- Intraveneuze injecties dienen zeer langzaam te worden gegeven
- Tranexaminezuur (TXA) mag niet worden toegediend via de intramusculaire route

Risico op medicatiefouten als gevolg van onjuiste toedieningsweg

Exacyl is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik. Intrathecaal, epiduraal, intraventriculair en intracerebraal gebruik van Exacyl is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Ernstige bijwerkingen, waaronder voorvallen met fatale afloop, zijn gemeld bij onbedoelde intrathecale toediening van tranexaminezuur. Deze voorvallen omvatten hevige pijn in de rug, billen en benen, myoclonus en gegeneraliseerde insulten, en hartritme stoornissen.

Zorg ervoor dat de juiste toedieningsweg van Exacyl wordt gebruikt.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen zich bewust te zijn van de kans op verwarring van Exacyl met andere injecteerbare middelen, hetgeen zou kunnen leiden tot onbedoelde intrathecale toediening van Exacyl. Dit omvat in het bijzonder intrathecaal toegediende injecteerbare middelen die kunnen worden gebruikt tijdens dezelfde procedure als tranexaminezuur.

Injectiespuiten die Exacyl bevatten, moeten worden voorzien van een etiket dat duidelijk de intraveneuze toedieningsweg vermeldt.

Stuipen

Bij behandeling met tranexaminezuur zijn gevallen van stuipen gemeld. Bij coronaire bypass-chirurgie (CABG) werd het merendeel van deze gevallen gemeld na intraveneuze (IV) injectie van tranexaminezuur in hoge doses. Bij gebruik van de aanbevolen lagere doses TXA 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 TXA oplossing voor injectie is regelmatig oftalmologisch onderzoek (oogonderzoek inclusief gezichtsscherpte, kleurenzien, fundus, gezichtsveld enz.) aangewezen. Bij pathologische oogveranderingen, met name bij netvliesandoeningen, moet de arts na overleg met een specialist per individueel geval een beslissing nemen over de noodzaak van langdurig gebruik van TXA oplossing voor injectie.

Hematurie

In geval van hematurie vanuit de bovenste urinewegen bestaat het risico op urethraobstructie.

Trombo-embolische voorvallen

Vóór gebruik van TXA 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 oplossing voor injectie 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).

Vanwege het verhoogde risico op trombose dient tranexaminezuur met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die orale anticonceptiva gebruiken (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 dominante activiteit van het fibrinolytische systeem met acute hevige bloedingen. Karakteristiek komt het hematologische profiel ongeveer neer op het volgende: verkorte euglobuline-stolsel-lysiestijd; 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.

Acuut nierfalen in het kader van de behandeling van postpartumbloedingen.

Gevallen van acute nierschade (inclusief corticale necrose) zijn gemeld bij het gebruik van tranexaminezuur bij doses > 2 g (totale doses) bij de behandeling van postpartumbloedingen. Als voorzorgsmaatregel en aangezien het causale verband tussen tranexaminezuur en acute nierschade niet kon worden uitgesloten, moeten doses > 2 g (totale doses) tranexaminezuur met voorzichtigheid worden gebruikt bij postpartumbloedingen

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties 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 oestrogenen. Anderzijds kan het antifibrinolytische effect van het geneesmiddel worden tegengegaan met trombolytica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van tranexaminezuur bij zwangere vrouwen.

Hoewel dierstudies 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 het tweede en derde trimester werd geen schadelijk effect voor de foetus vastgesteld. Tranexaminezuur mag tijdens de zwangerschap alleen 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 frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteem- aandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Stuipen, met name bij verkeerd gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visuele stoornissen, 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 trombose op elke locatie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Vaak	Diarree, Braken, Misselijkheid
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Soms Niet bekend	Allergische dermatitis, Fixed-drug eruption (huidrupties op steeds dezelfde plek terugkerend, gerelateerd aan het geneesmiddel)
Nier- en urineweg- aandoeningen	Niet bekend	Acute nierschorsnecrose

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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: Antihemorragica, antifibrinolytica.

ATC-code: B02AA02.

Tranexaminezuur oefent een anti-hemorragische 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-plasminocomplex op de werking op fibrine is lager dan de activiteit van vrij plasmine alleen.

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan één jaar:

Bij literatuuronderzoek werden 12 werkzaamheidsonderzoeken bij pediatrie hartchirurgie gevonden waaraan werd deelgenomen door 1073 kinderen, van wie er 631 tranexaminezuur kregen. De meeste onderzoeken waren gecontroleerde studies versus placebo. De onderzochte populatie was heterogeen qua leeftijd, operatietypes en doseringsschema's. De onderzoeksresultaten met tranexaminezuur wijzen op verminderd bloedverlies en verminderde behoefte aan bloedproducten bij pediatrie hartchirurgie onder cardiopulmonale bypass (CPB) waarbij een hoog risico op bloedingen bestaat, met name bij cyanotische patiënten of patiënten die een herhalingsoperatie ondergaan.

Hoewel dit bij zeer weinig patiënten is onderzocht, wijzen de beperkte gegevens erop dat continue infusie de therapeutische plasmaconcentratie gedurende de gehele operatie zou handhaven:

- Eerste bolus van 10 mg/kg na inleiding van anesthesie en voorafgaand aan huidincisie;
- Continue infusie van 10 mg/kg/uur gedurende de hele procedure;
- Laatste injectie van 10 mg/kg aan het eind van CPB.

Deze gegevens tonen eveneens aan dat de toediening onder de vorm van 3 bolussen (één voorafgaand aan de incisie, één in de CPB-pompvulling en één aan het eind van de CPB) zonder continue infusie waarschijnlijk leidt tot subtherapeutische concentraties (zie eveneens rubriek 4.2).

Er is geen specifiek dosis-effectonderzoek 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

plasma'spiegels en lijkt volledig te kunnen worden verklaard uit 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 µg/ml, terwijl deze in navelstrengbloed varieerde van 4-31 µg/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

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties nemen toe bij patiënten met nierfalen.

Pediatrische populatie

In één studie werd de populatiefarmacokinetiek van tranexaminezuur onderzocht bij 21 kinderen (tussen 2,5 en 8,7 jaar oud, overeenkomend met 11,5 tot 25,3 kg), die een hartoperatie ondergingen tijdens CPB (cardiopulmonale bypass [hart-longmachine]). Bij deze populatie werd het lichaamsgewicht gemeld als de belangrijkste covariabele die invloed had op de farmacokinetiek van tranexaminezuur. In de onderzochte groep met een lichaamsgewicht van 10 tot 30 kg daalde de plasmaklaring volgens toenemend lichaamsgewicht (van 0,95 naar 0,72 ml/min/kg), consistent met een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd (van 10 naar 12,6 uur).

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, reproductietoxiciteit.

Bij dieren is epileptogene activiteit waargenomen bij intrathecaal gebruik van tranexaminezuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie

Geconcentreerd zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er werden geen fysicochemische onverenigbaarheden beschreven tussen tranexaminezuur en de oplossingen die gewoonlijk voor intraveneuze perfusies gebruikt worden. De enige onverenigbaarheid die in de vakliteratuur beschreven wordt, betreft de combinatie tussen de synthetische antifibrinolytica en etamsylaat.

Bovendien mag de oplossing voor injectie niet vermengd worden met bloed dat voor transfusie bestemd is, en ook niet met oplossingen voor injectie die penicilline bevatten.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Na opening: het product dient direct gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 of 6 glazen ampullen van 5 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt sterk aangeraden om de injectiespuiten met Exacyl van een etiket te voorzien tijdens het optrekken van het product uit de glazen ampul voor een duidelijke identificatie en de juiste toedieningsweg, zodat onbedoelde medicatiefouten tijdens de toediening aan de patiënt worden vermeden.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE008057

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/06/1973.
Datum van laatste verlenging: 13/07/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026