

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXACYL 250 mg filmomhulde tabletten
EXACYL 500 mg filmomhulde tabletten
EXACYL 1 g/10 ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filmomhulde tabletten 250 mg : tranexaminezuur 250 mg voor 1 tablet
Hulpstoffen met bekend effect: tarwezetmeel 34,5 mg per tablet (bevat niet meer dan 3 microgram gluten)

Filmomhulde tabletten 500 mg : tranexaminezuur 500 mg voor 1 tablet
Hulpstoffen met bekend effect: tarwezetmeel 69 mg per tablet (bevat niet meer dan 7 microgram gluten)

Drank: tranexaminezuur 1 g voor 1 ampul

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten van 250 mg en 500 mg.
Ampullen met 10 ml drank.

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:

- Gebruikelijke dosering : tussen 2 en 4 g per dag
- Uiterste dosering : tussen 1 en 6 g per 24 uur afhankelijk van het gewicht van de patiënt en van de ernst van het hemorragisch syndroom.

-

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 (µmol/l)	Dosis per os	Toedieningsfrequentie
< 133	25 mg/kg	2 tot 4 maal/dag
134 – 265	25 mg/kg	2 maal/dag
266 – 442	25 mg/kg	1 maal/dag
> 442	12,5 mg/kg	1 maal/dag

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.

Ouderen:

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bovenstaande indicaties en wijze van toediening moeten strikt worden opgevolgd.

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 tranexaminezuur 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 tranexaminezuur is regelmatig oftalmologisch onderzoek (oogonderzoek inclusief gezichtsscherpte, kleurenzien, fundus, gezichtsveld enz.) aangewezen. Bij pathologische oogveranderingen, met name bij netvliesaanomeringen, moet de arts na overleg met een specialist per individueel geval een beslissing nemen over de noodzaak van langdurig gebruik van tranexaminezuur.

Hematurie

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

Trombo-embolische voorvallen

Vóór gebruik van tranexaminezuur 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 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 predominante activering van het fibrinolytische systeem met acute hevige bloedingen. Karakteristiek komt het hematologische profiel ongeveer neer op het volgende: verkorte euglobuline-stolsel-lystijd; 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.

Exacyl 250 mg en 500 mg filmomhulde tabletten bevatten tarwezetmeel.

Het tarwezetmeel in dit middel wordt beschouwd als glutenvrij en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft.

Eén tablet Exacyl 250 mg bevat niet meer dan 3 microgram gluten. Eén tablet Exacyl 500 mg bevat niet meer dan 7 microgram gluten.

Als u allergisch bent voor tarwe (anders dan coeliakie) dient u dit middel niet te gebruiken.

Exacyl 250 mg en 500 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen “natriumvrij” zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies 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 trombolitica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de 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 van 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 post-marketing ervaring 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
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Soms Niet bekend	Allergische dermatitis, Fixed Drug Eruption (huidrupties op steeds dezelfde plek terugkerend, gerelateerd aan het geneesmiddel)
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Vaak	Diarree, Braken, Misselijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Stuipen, met name bij verkeerd gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visusstoornissen, 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
Immuunsysteem- aandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie
Nier- en urineweg- aandoeningen	Niet bekend	Acuut nierfalen te wijten aan 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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@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 tranexamine-doseringen de complementactiviteit verlaagden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Peroraal (20 mg/kg), snelle absorptie met maximale bloedconcentratie tussen het tweede en het derde uur en totale verdwijning op het zesde uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van tranexaminezuur bedraagt ongeveer 3% bij therapeutische plasmaspiegels 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

De plasmaconcentraties nemen toe bij patiënten met nierfalen. Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op 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

Filmomhulde tabletten 250 mg en 500 mg: tarwezetmeel - hydroxypropylcellulose - croscarmellosenatrium - microkristallijne cellulose - colloïdaal siliciumdioxide - magnesiumstearaat - hydroxypropylmethylcellulose - stearinezuur – titaandioxide voor 1 tablet.

Drank : “ witte kers ” aroma – gezuiverd water ad 10 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten 250 mg: doos met 25, 50 en 100 tabletten.

Filmomhulde tabletten 500 mg: doos met 20 tabletten.

Drank : doos met 5 en 10 ampullen van 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

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

EXACYL 250 mg filmomhulde tabletten: BE008041

EXACYL 500 mg filmomhulde tabletten: BE154822

EXACYL 1 g/10 ml drank: BE130733

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Filmomhulde tabletten 250 mg: 01/06/1973

Filmomhulde tabletten 500 mg: 02/07/1991

Drank: 19/02/1985

Datum van laatste verlenging : 13/07/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2020

Datum van goedkeuring: 01/2021