

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRANEX 250 mg capsule

TRANEX 500 mg capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CAPSULE	TRANEX 250	TRANEX 500
Ogni capsula contiene:		
principio attivo		
acido tranexamico	mg 250	mg 500

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia delle emorragie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: a scopo profilattico le dosi giornaliere medie consigliate, salvo adattamenti caso per caso, sono di 0,5-1 g per via orale. Per la terapia di manifestazioni emorragiche in atto le dosi per via orale salgono a 1-3 g in dosi refratte. In casi di particolare gravità ed urgenza, occorre iniziare il trattamento con una fiala di Tranex 500 mg/5 ml soluzione iniettabile iniettata lentamente per via endovena.

Bambini: a scopo profilattico, per ogni chilo di peso corporeo si somministrano giornalmente per via orale da 5 a 10 mg in dosi refratte. A scopo terapeutico le dosi per via orale saranno doppie (da 10 a 20 mg/Kg). Tuttavia i dati sull'efficacia, sulla posologia e sulla sicurezza per queste indicazioni sono limitati. L'efficacia e la sicurezza dell'acido tranexamico nei bambini sottoposti ad interventi chirurgici al cuore non sono state completamente stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia di trombosi venosa o arteriosa.

Condizioni fibrinolitiche conseguenti a coagulopatia da consumo.

Compromissione renale grave.

Storia di convulsioni.

Emorragie endocavitarie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le indicazioni ed il modo di somministrazione sopra indicati devono essere seguiti rigorosamente:

- in caso di ematuria di origine renale, esiste il rischio di anuria meccanica dovuta a formazione di coagulo ureterale;
- in caso di insufficienza renale che porta ad un rischio di accumulo, il dosaggio di acido tranexamico deve essere ridotto in base al livello di creatinina sierica;
- prima di usare l'acido tranexamico, i fattori di rischio di malattia tromboembolica devono essere esaminati. Nei pazienti con anamnesi di patologie tromboemboliche o in quelli con un'elevata incidenza di eventi tromboembolici nell'anamnesi familiare (pazienti ad alto rischio di trombofilia), l'acido tranexamico deve essere somministrato solo se espressamente indicato dal medico, dopo aver consultato un esperto in emostaseologia e sotto stretta supervisione medica (vedere paragrafo 4.3);
- l'acido tranexamico deve essere somministrato con cautela nei pazienti trattati con contraccettivi orali a causa del rischio di trombosi (vedere paragrafo 4.5).

Tranex deve essere usato con cautela nei soggetti cardiopatici ed epatopatici.

Convulsioni

Sono stati riportati casi di convulsioni in associazione al trattamento con l'acido tranexamico. Negli interventi chirurgici di bypass aortocoronarico (CABG), la maggior parte dei casi si è verificata in seguito a iniezione endovenosa di dosi elevate di acido tranexamico. Rispettando le dosi minori raccomandate di acido tranexamico, l'incidenza di convulsioni post-operatorie era la stessa dei pazienti non trattati.

Disturbi visivi

Si deve prestare attenzione ai possibili disturbi visivi, tra cui compromissione della visione, visione offuscata, visione alterata dei colori e, se necessario, il trattamento deve essere interrotto. In caso di uso prolungato di acido tranexamico, si raccomandano regolari visite oftalmologiche (esami oculistici compresi acuità visiva, visione dei colori, fondo oculare, campo visivo, ecc). In caso di cambiamenti oftalmologici patologici, in particolare con le patologie della retina, il medico deve decidere, dopo aver consultato uno specialista, sulla necessità di un uso prolungato dell'acido tranexamico in ciascun singolo caso.

Coagulazione intravascolare disseminata

I pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) nella maggior parte dei casi non possono essere trattati con l'acido tranexamico (vedere paragrafo 4.3). Se si decide di somministrare l'acido tranexamico, ciò deve avvenire solo nei pazienti in cui vi sia un'attivazione predominante del sistema fibrinolitico con sanguinamento grave acuto. Di norma il profilo ematologico si avvicina a quanto segue: tempo ridotto di lisi del coagulo di euglobulina; tempo di protrombina prolungato; livelli plasmatici ridotti di fibrinogeno, fattori V e VIII, fibrinolisinasi da plasminogeno e alfa-2 macroglobulina; normali livelli plasmatici del complesso protrombinico, ovvero fattori II (protrombina), VIII e X; livelli plasmatici elevati dei prodotti di degradazione del fibrinogeno; normale conta piastrinica. Quanto sopra descritto presuppone che la patologia di base non modifichi di per sé i vari elementi di tale profilo. In questi casi acuti una singola dose da 1 g di acido tranexamico di solito è sufficiente per controllare il sanguinamento. La somministrazione dell'acido tranexamico nella CID deve essere presa in considerazione solo se sono disponibili adeguate strumentazioni di laboratorio ematologico e in presenza di personale esperto.

Il trattamento profilattico deve iniziare 24 ore prima dell'atto operatorio e continuare fino a 3-4 giorni dopo di esso. La terapia di emorragie in atto sarà protratta per almeno 24 ore dopo la cessazione delle manifestazioni. Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni tra TRANEX ed altri farmaci. Il trattamento concomitante con anticoagulanti può avvenire solo sotto la stretta supervisione di un medico con esperienza in questo campo. I medicinali che agiscono sull'emostasi devono essere somministrati con cautela nei pazienti trattati con l'acido tranexamico. Esiste il rischio teorico di un potenziale aumento di formazione di trombi, come avviene con gli estrogeni. In alternativa, l'azione antifibrinolitica del medicinale può essere antagonizzata con farmaci trombolitici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne potenzialmente fertili devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Non esistono sufficienti dati clinici sull'uso dell'acido tranexamico nelle donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, anche se studi su animali non riportano effetti teratogeni, come precauzione di impiego, non si raccomanda l'uso dell'acido tranexamico durante il primo trimestre di gravidanza. Dati clinici limitati sull'uso di acido tranexamico in diverse condizioni emorragiche durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno riportato un effetto deleterio

per il feto. L'acido tranexamico può essere usato durante la gravidanza solo se i benefici attesi giustificano il potenziale rischio.

Allattamento

L'acido tranexamico è escreto nel latte materno, perciò l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti dell'acido tranexamico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. L'acido tranexamico può provocare disturbi visivi, tra cui visione alterata dei colori, che possono influenzare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono inserite nella tabella riportata di seguito e sono elencate in base alla classificazione primaria per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza. All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le categorie di frequenza vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000 < 1/100$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	- Dermatite allergica
Patologie gastrointestinali	Comune	-Diarrea -Vomito -Nausea
Patologie del sistema nervoso	Non nota	- Convulsioni, in particolare in caso di uso scorretto (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie dell'occhio	Non nota	- Disturbi visivi, tra cui visione alterata dei colori
Patologie vascolari	Non nota	- Malessere associato a ipotensione con o senza perdita di

		coscienza (di solito in seguito a un'iniezione endovenosa troppo rapida, eccezionalmente dopo somministrazione orale) - Trombosi arteriosa o venosa in qualsiasi sito
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	- Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi
Patologie renali e urinarie	Non nota	necrosi corticale renale, acuta *

* Casi di danno renale acuto (compresa necrosi corticale) sono stati riportati con l'uso di acido tranexamico a dosi > 2 g (dosi totali) nel trattamento dell'emorragia postpartum.

In rari casi possono anche aversi senso di affaticamento, irritazione congiuntivale, occlusione renale, pruriti, arrossamenti cutanei, esantemi. In caso di ipersensibilizzazione verso l'acido tranexamico evitare o sospendere la somministrazione ed istituire una terapia adeguata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

L'acido tranexamico è stato impiegato in terapia sino a 12 g/die senza inconvenienti.

I segni e i sintomi possono essere vertigine, cefalea, ipotensione e convulsioni. È stato dimostrato che le convulsioni tendono a verificarsi con maggiore frequenza all'aumentare della dose.

La gestione del sovradosaggio deve consistere in una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: antiemorragici, antifibrinolitici, codice ATC: B02AA02

Tranex è una preparazione di acido tranexamico o acido trans-4-(aminometil) cicloesancarbossilico o AMCA, sostanza dotata di spiccata azione antifibrinolitica. In ricerche sia in vitro che in vivo esso è risultato da 5 a 10 volte più attivo dell'acido epsilon-aminocaproico a seconda del test impiegato.

L'azione antiemorragica dell'acido tranexamico è essenzialmente dovuta ad un'inibizione dell'attivazione del plasminogeno sia nei confronti di attivatori esogeni, come la streptochinasi, che endogeni, come l'urochinasi e l'attivatore tissutale del plasminogeno. Questo fatto è di particolare importanza ai fini dell'impiego clinico di Tranex, perché assicura un'attività antiemorragica con meccanismo antifibrinolitico nelle più diverse condizioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il picco di concentrazione plasmatica dell'acido tranexamico si ottiene immediatamente dopo la somministrazione IV (500 mg). Poi la concentrazione diminuisce fino alla sesta ora. L'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

Distribuzione:

L'acido tranexamico viene liberato nel compartimento delle cellule e nel liquido cerebrospinale con ritardo. La distribuzione del volume è di circa il 33% della massa corporea.

Eliminazione:

L'acido tranexamico è escreto nelle urine come composto immodificato. Il 90% della dose somministrata è escreta dal rene nelle prime dodici ore dopo la somministrazione (escrezione glomerulare senza riassorbimento tubulare). Le concentrazioni plasmatiche sono aumentate nei pazienti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di Tranex è estremamente bassa ed è praticamente inesistente la tossicità cronica.

Nella tossicità acuta la DL₅₀ è di: 3000 mg/Kg nel ratto dopo somministrazione per os.

Nella tossicità subacuta, la somministrazione per os e per 4 giorni di 1/4 della DL₅₀ non ha provocato nel ratto casi letali, ne' ha evidenziato reperti patologici.

Nella tossicità cronica, la somministrazione per os e per 3 mesi di una dose giornaliera di 500, 2500 e 5000 mg/Kg di acido tranexamico a ratti di razza Sprague Dawley, non ha provocato alterazioni macroscopiche ed istopatologiche del fegato, del cuore, dei polmoni, dei reni. Non hanno inoltre subito modificazioni il peso degli organi, il quadro ematico, le concentrazioni ematiche della creatinina, delle transaminasi, del glucosio, della fosfatasi alcalina. Inoltre da un test effettuato su due generazioni di animali è emerso che non viene compromessa la capacità di concepimento e di fertilità.

Prove sperimentali eseguite su ratti albin, cani adulti e ratti albin in accrescimento, hanno portato risultati in sintonia con quelli finora evidenziati.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene:

Eccipienti: dimeticone, silice precipitata.

(Le capsule in cui è contenuta la specialità hanno la seguente composizione: gelatina 98%, ossido di ferro rosso E172 1,5% titanio biossido E171 0,5%)

6.2 Incompatibilità

Tranex non presenta incompatibilità chimica con altre sostanze eventualmente associate in terapia.

6.3 Periodo di validità

Tranex 250 mg capsule: 5 anni Tranex 500mg capsule: 5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister costituito da accoppiata PVC/alluminio

30 capsule da 250 mg

30 capsule da 500 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO SpA

Via Lungo l'Ema, 7 - Bagno a Ripoli FI

Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco D'Italia SpA - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tranex 250 mg capsule - 30 capsule: A.I.C. n. 022019018

Tranex 500 mg capsule - 30 capsule: A.I.C. n. 022019020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione :

- Capsule 250 mg: 21 giugno 1979
- Capsule 500 mg: 30 aprile 1982

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
TRANEX 500 mg/5 ml soluzione iniettabile
- 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni fiala contiene:

principio attivo
acido tranexamico 500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento di emorragie dovute a fibrinolisi generalizzata o locale negli adulti e nei bambini a partire da un anno. Le indicazioni specifiche sono:

- emorragie causate da fibrinolisi generalizzata o locale come:
 - menorragia e metrorragia,
 - sanguinamento gastrointestinale,
 - disturbi emorragici urinari, in seguito a chirurgia prostatica o procedure chirurgiche a carico delle vie urinarie;
- chirurgia otorinolaringoiatrica (adenoidectomia, tonsillectomia, estrazioni dentali);
- chirurgia ginecologica o disturbi ostetrici;
- chirurgia toracica e addominale e altri grandi interventi chirurgici come chirurgia cardiovascolare;
- gestione dell'emorragia dovuta a somministrazione di un fibrinolitico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Salvo diverse prescrizioni, si raccomandano le seguenti dosi:

1. trattamento standard della fibrinolisi locale:
da 0,5 g (1 fiala da 5 ml) a 1 g (1 fiala da 10 ml o 2 fiale da 5 ml) di acido tranexamico tramite iniezione endovenosa lenta (=1 ml/minuto) due o tre volte al giorno
2. trattamento standard della fibrinolisi generalizzata:
1 g (1 fiala da 10 ml o 2 fiale da 5 ml) di acido tranexamico tramite iniezione endovenosa lenta (=1 ml/minuto) ogni 6-8 ore, pari a 15 mg/kg peso corporeo.

Insufficienza renale

In caso di insufficienza renale che può comportare un rischio di accumulo, l'uso dell'acido tranexamico è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, la dose dell'acido tranexamico deve essere ridotta in base al livello di creatinina sierica.

Creatinina sierica		Dose ev	Somministrazione
µmol/l	mg/10 ml		
120 - 249	1,35 - 2,82	10 mg/kg peso corporeo	Ogni 12 ore
250 - 500	2,82 - 5,65	10 mg/kg peso corporeo	Ogni 24 ore
> 500	> 5,65	5 mg/kg peso corporeo	Ogni 24 ore

Insufficienza epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini a partire da un anno, per le attuali indicazioni approvate descritte al paragrafo 4.1, la dose è intorno ai 20 mg/kg/giorno.

Tuttavia esistono pochi dati sull'efficacia, la posologia e la sicurezza per tali indicazioni.

Non esistono valutazioni esaustive sull'efficacia, la posologia e la sicurezza dell'acido tranexamico nei bambini sottoposti a chirurgia cardiaca. I dati attualmente disponibili sono limitati e sono esposti al paragrafo 5.1.

Anziani

Non è necessario ridurre la dose a meno che non vi sia comprovata insufficienza renale.

Modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire obbligatoriamente tramite iniezione endovenosa lenta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trombosi venosa o arteriosa acuta (vedere paragrafo 4.4).

Condizioni fibrinolitiche dovute a coagulopatia da consumo ad eccezione dei casi in cui vi sia attivazione predominante del sistema fibrinolitico con sanguinamento grave acuto (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale grave (rischio di accumulo).

Anamnesi di convulsioni.

Iniezione intratecale e intraventricolare, applicazione intracerebrale (rischio di edema cerebrale e convulsioni)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le indicazioni ed il modo di somministrazione sopra indicati devono essere rigorosamente osservati:

- Le iniezioni per via endovenosa devono essere effettuate lentamente.
- L'acido tranexamico non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Convulsioni

Sono stati riportati casi di convulsioni in associazione al trattamento con l'acido tranexamico. Negli interventi chirurgici di bypass aortocoronarico (CABG), la maggior parte dei casi si è verificata in seguito a iniezione endovenosa (ev) di dosi elevate di acido tranexamico. Rispettando le dosi minori raccomandate di acido tranexamico, l'incidenza di convulsioni post-operatorie era la stessa dei pazienti non trattati.

Disturbi visivi

Si deve prestare attenzione ai possibili disturbi visivi, tra cui compromissione della visione, visione offuscata, visione alterata dei colori e, se necessario, il trattamento deve essere interrotto. In caso di uso prolungato dell'acido tranexamico soluzione per iniezione, si raccomandano regolari visite oftalmologiche (esami oculistici compresi acuità visiva, visione dei colori, fondo oculare, campo visivo, ecc). In caso di cambiamenti oftalmologici patologici, in particolare con le patologie della retina, il medico deve decidere, dopo aver consultato uno specialista, sulla necessità di un uso prolungato dell'acido tranexamico soluzione per iniezione in ciascun singolo caso.

Ematuria

In caso di ematuria dalle vie urinarie superiori, esiste il rischio di ostruzione uretrale ed anuria meccanica.

Funzionalità renale compromessa e rischio di accumulo

Esiste il rischio di accumulo con somministrazione endovenosa in pazienti con funzionalità renale compromessa (insufficienza renale da lieve a moderata); è raccomandato l'aggiustamento della dose dell'acido tranexamico, che deve essere ridotta in base al livello di creatinina sierica (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici

Prima di usare l'acido tranexamico, devono essere considerati i fattori di rischio della patologia tromboembolica. Nei pazienti con anamnesi di patologie tromboemboliche o in quelli con un'elevata incidenza di eventi tromboembolici nell'anamnesi familiare (pazienti ad alto rischio di trombofilia), l'acido tranexamico soluzione per iniezione deve essere somministrato solo se espressamente indicato dal medico, dopo aver consultato un esperto in emostaseologia e sotto stretta supervisione medica (vedere paragrafo 4.3).

L'acido tranexamico deve essere somministrato con cautela nei pazienti che assumono contraccettivi orali a causa dell'aumento del rischio di trombosi (vedere paragrafo 4.5).

Coagulazione intravascolare disseminata

I pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) nella maggior parte dei casi non possono essere trattati con l'acido tranexamico (vedere paragrafo 4.3). Se si decide di somministrare l'acido tranexamico, ciò deve avvenire solo nei pazienti in cui vi sia un'attivazione predominante del sistema fibrinolitico con sanguinamento grave acuto. Di norma il profilo ematologico si avvicina a quanto segue: tempo ridotto di lisi del coagulo di euglobulina; tempo di protrombina prolungato; livelli plasmatici ridotti di fibrinogeno, fattori V e VIII, fibrinolisinasi da plasminogeno e alfa-2 macroglobulina; normali livelli plasmatici del complesso protrombinico, ovvero fattori II (protrombina), VIII e X; livelli plasmatici elevati dei prodotti di degradazione del fibrinogeno; normale conta piastrinica. Quanto sopra descritto presuppone che la patologia di base non modifichi di per sé i vari elementi di tale profilo. In questi casi acuti una singola dose da 1 g di acido tranexamico di solito è sufficiente per controllare il sanguinamento. La somministrazione dell'acido tranexamico nella CID deve essere presa in considerazione solo se sono disponibili adeguate strumentazioni di laboratorio ematologico e in presenza di personale esperto.

Insufficienza renale acuta nel contesto della gestione dell'emorragia postpartum

Casi di danno renale acuto (compresa necrosi corticale) sono stati riportati con l'uso di acido tranexamico a dosi > 2 g (dosi totali) nel trattamento dell'emorragia postpartum.

In quanto una relazione causale tra acido tranexamico e danno renale acuto non può essere esclusa, si raccomanda cautela nell'uso di dosi > 2 g (dosi totali) di acido tranexamico nell'emorragia postpartum.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni. Il trattamento concomitante con anticoagulanti può avvenire solo sotto la stretta supervisione di un medico con esperienza in questo campo. I medicinali che agiscono sull'emostasi devono essere somministrati con cautela nei pazienti trattati con l'acido tranexamico. Esiste il rischio teorico di un potenziale aumento di formazione di trombi, come avviene con gli estrogeni. In alternativa, l'azione antifibrinolitica del medicinale può essere antagonizzata con farmaci trombolitici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne potenzialmente fertili devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Non esistono sufficienti dati clinici sull'uso dell'acido tranexamico nelle donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, anche se studi su

animali non riportano effetti teratogeni, come precauzione di impiego, non si raccomanda l'uso dell'acido tranexamico durante il primo trimestre di gravidanza. Dati clinici limitati sull'uso di acido tranexamico in diverse condizioni emorragiche durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno riportato un effetto deleterio per il feto. L'acido tranexamico può essere usato durante la gravidanza solo se i benefici attesi giustificano il potenziale rischio.

Allattamento

L'acido tranexamico è escreto nel latte materno, perciò l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti dell'acido tranexamico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. L'acido tranexamico può provocare disturbi visivi, tra cui visione alterata dei colori, che possono influenzare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite all'interno di studi clinici e sulla base delle esperienze successive all'immissione in commercio sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi.

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono inserite nella tabella riportata di seguito e sono elencate in base alla classificazione primaria per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza. All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le categorie di frequenza vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000 < 1/100$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	- Dermatite allergica
Patologie gastrointestinali	Comune	-Diarrea -Vomito

		-Nausea
Patologie del sistema nervoso	Non nota	- Convulsioni, in particolare in caso di uso scorretto (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie dell'occhio	Non nota	- Disturbi visivi, tra cui visione alterata dei colori
Patologie vascolari	Non nota	- Malessere associato a ipotensione con o senza perdita di coscienza (di solito in seguito a un'iniezione endovenosa troppo rapida, eccezionalmente dopo somministrazione orale) - Trombosi arteriosa o venosa in qualsiasi sito
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	- Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi
Patologie renali e urinarie	Non nota	necrosi corticale renale, acuta *

* Casi di danno renale acuto (compresa necrosi corticale) sono stati riportati con l'uso di acido tranexamico a dosi > 2 g (dosi totali) nel trattamento dell'emorragia postpartum.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

I segni e i sintomi possono essere vertigine, cefalea, ipotensione e convulsioni. È stato dimostrato che le convulsioni tendono a verificarsi con maggiore frequenza all'aumentare della dose.

La gestione del sovradosaggio deve consistere in una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, antifibrinolitici

Codice ATC: B02AA02

L'acido tranexamico svolge un'attività antiemorragica tramite l'inibizione delle proprietà fibrinolitiche della plasmina.

Si forma un complesso che comprende l'acido tranexamico e il plasminogeno; l'acido tranexamico si lega al plasminogeno quando questo è trasformato in plasmina.

L'attività del complesso acido tranexamico-plasmina sull'attività della fibrina è inferiore rispetto all'attività della plasmina libera da sola.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che elevate dosi di acido tranexamico hanno ridotto l'attività del complemento. **Popolazione pediatrica**

Bambini a partire da un anno

In letteratura sono stati identificati 12 studi di efficacia in chirurgia cardiaca pediatrica che comprendevano 1073 bambini, 631 trattati con acido tranexamico. La maggior parte degli studi era controllata con placebo. La popolazione studiata era eterogenea in quanto a età, tipo di intervento chirurgico, schemi posologici. I risultati degli studi con acido tranexamico indicano una minore perdita di sangue e minore necessità di prodotti ematici nella chirurgia cardiaca pediatrica con bypass cardiopolmonare (CPB) nel caso in cui vi sia un elevato rischio di emorragia, soprattutto nei pazienti cianotici o nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici ripetuti. Lo schema posologico più adeguato è risultato essere:

- primo bolo di 10 mg/kg dopo l'induzione dell'anestesia e prima dell'incisione cutanea,

- infusione continua di 10 mg/kg/h oppure iniezione nel liquido di priming della pompa CPB a una dose adeguata alla procedura CPB, o secondo il peso del paziente a una dose di 10 mg/kg, o secondo il volume di priming della pompa CPB, con l'ultima iniezione di 10 mg/kg alla fine dell'operazione di bypass cardiopolmonare.

Anche se gli studi riguardavano un numero molto limitato di pazienti, i pochi dati disponibili indicano che l'infusione continua è preferibile, dal momento che manteneva la concentrazione plasmatica terapeutica nel corso di tutto l'intervento chirurgico.

Nei bambini non sono stati effettuati studi specifici sulla relazione dose-effetto e sulla farmacocinetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il picco di concentrazioni plasmatiche dell'acido tranexamico si raggiunge rapidamente dopo una breve infusione endovenosa, dopodiché le concentrazioni plasmatiche diminuiscono in maniera multi-esponenziale.

Distribuzione

Il legame proteico plasmatico dell'acido tranexamico è di circa il 3% a livelli plasmatici terapeutici e sembra essere interamente dovuto al suo legame con il plasminogeno. L'acido tranexamico non si lega

all'albumina sierica. Il volume iniziale di distribuzione è di circa 9-12 litri.

L'acido tranexamico attraversa la placenta. In seguito alla somministrazione di un'iniezione endovenosa di 10mg/kg a 12 donne in stato di gravidanza, la concentrazione di acido tranexamico nel siero era compresa tra 10 e 53 µg/ml, mentre quella nel sangue del cordone ombelicale era compresa tra 4 e 31 µg/ml. L'acido tranexamico si diffonde rapidamente nel liquido sinoviale e nella membrana sinoviale. In seguito alla somministrazione di un'iniezione endovenosa di 10 mg/kg a 17 pazienti sottoposti a intervento chirurgico al ginocchio, le concentrazioni nel liquido sinoviale erano simili a quelle osservate nei relativi campioni di siero. La concentrazione dell'acido tranexamico in una serie di altri tessuti corrisponde a una frazione di quella osservata nel sangue (un centesimo nel latte materno; un decimo nel liquido cerebrospinale; un decimo nell'umore acqueo). L'acido tranexamico è stato rilevato nel seme, dove inibisce l'attività fibrinolitica, ma non influisce sulla migrazione dello sperma.

Escrezione

Viene escreto principalmente nell'urina sottoforma di farmaco immodificato. L'escrezione urinaria attraverso la filtrazione glomerulare è la principale via di eliminazione. La clearance renale è pari alla clearance plasmatica (110-116 ml/min). L'escrezione dell'acido tranexamico è pari a circa il 90% nelle prime 24 ore successive alla somministrazione endovenosa di 10 mg/kg di peso corporeo. L'emivita dell'acido tranexamico è di circa 3 ore.

Popolazioni particolari

Le concentrazioni plasmatiche aumentano nei pazienti con insufficienza renale.

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacocinetica nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici rivelano assenza di rischi specifici nell'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva.

In caso di uso intratecale dell'acido tranexamico negli animali è stata osservata un'attività epilettogena.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2. Elenco degli eccipienti

Fiale:

acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 5 ml

6.2 Incompatibilità

Tranex non presenta incompatibilità chimica con altre sostanze eventualmente associate in terapia.

6.3 Periodo di validità

Tranex 500 mg/5 ml soluzione iniettabile: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tranex 6 fiale 5 ml: Vetro tipo I

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO SpA

Via Lungo l'Enza, 7 - Bagno a Ripoli FI

Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tranex 500 mg/5 ml soluzione iniettabile: A.I.C. n. 022019032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 1979

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO