

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO TRANEXAMICO Bioindustria L.I.M. 500 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, per uso orale o locale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 ml 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, per uso orale o locale.

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

Somministrazione per via endovenosa

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 (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 (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
$\mu\text{mol/l}$	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.

Somministrazione per via orale

Adulti

- Profilassi

Nel caso si assuma la soluzione per via orale, diluendo il contenuto della fiala con poca acqua zuccherata, le posologie giornaliere sono di 1½-2 fiale di ACIDO TRANEXAMICO Bioindustria L.I.M. 500 mg, iniziando la somministrazione almeno 1 giorno prima dell'intervento e proseguendo il trattamento per un periodo non inferiore a 3-4 giorni dopo l'atto operatorio.

- Terapia

Nel caso si assuma la soluzione per via orale, diluendo il contenuto della fiala in poca acqua zuccherata, le posologie giornaliere sono di 1-2 fiale di ACIDO TRANEXAMICO Bioindustria L.I.M. 500 mg 3 volte al giorno oppure ½-1 fiala di ACIDO TRANEXAMICO Bioindustria L.I.M. 500 mg 6 volte al giorno.

La somministrazione per via orale è soprattutto indicata:

- nelle manifestazioni emorragiche insorgenti in medicina interna, in otorinolaringoiatria ed in odontoiatria;
- per la preparazione di interventi chirurgici in cui si presume possano insorgere emorragie da attivazione plasminica;
- nelle ipermenorree;
- nei gemizi in ginecologia;
- per il mantenimento di terapie iniziate per via endovenosa allo scopo di impedire recidive dell'emorragia.

Popolazione pediatrica

I dati sull'efficacia, sulla posologia e sulla sicurezza per le indicazioni attualmente approvate, come descritto al paragrafo 4.1, sono limitati.

- **Profilassi**
Somministrare la soluzione per via orale alla dose giornaliera di 5-10 mg/kg iniziando la somministrazione almeno 1 giorno prima dell'intervento e proseguendo il trattamento per un periodo non inferiore a 3-4 giorni dopo l'atto operatorio.
- **Terapia**
Somministrare la soluzione per via orale alla dose giornaliera di 10-20 mg/kg 3 volte al giorno oppure di 5-10 mg/kg 6 volte pro die.

Per assumere la soluzione per via orale, il contenuto della fiala va diluito in poca acqua zuccherata.

Somministrazione per applicazione locale

Si ricorre di norma al contenuto di 1 fiala che va versato direttamente sulla sede dell'emorragia o applicato mediante tampone di garza previamente imbevuto.

L'applicazione locale diretta o mediante tamponi di garza, previamente imbevuti di soluzione è indicata soprattutto nelle emorragie a livello oro-rino-faringeo in cui si desidera ottenere una rapida emostasi.

Modo di somministrazione

- a) Per via endovenosa
La somministrazione deve avvenire obbligatoriamente tramite iniezione endovenosa lenta.
- b) Per via orale
La soluzione è indicata soprattutto nei bambini o in pazienti con difficoltà di deglutizione. Il contenuto della fiala va diluito in poca acqua zuccherata.
- c) Per applicazione locale
Il contenuto della fiala va versato direttamente sulla sede dell'emorragia o applicato mediante tampone di garza previamente imbevuto.

Per le istruzioni per l'apertura della fiala vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a 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 di convulsioni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le indicazioni e il modo di somministrazione sopra riportati devono essere rigorosamente osservati:

- le iniezioni endovenose 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.

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 di 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		- 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

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 di 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 10 mg/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 speciali

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

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro neutro da ml 5.

Astuccio contenente 5 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.

(Bioindustria L.I.M. S.p.A.)

Via De Ambrosiis 2, 15067 Novi Ligure (AL) – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACIDO TRANEXAMICO Bioindustria L.I.M. 500 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, per uso orale e locale, 5 fiale 5 ml – AIC 035748019.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 luglio 2004

Data dell'ultimo Rinnovo dell'autorizzazione: 21 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO