



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CYKLOKAPRON®-INJEKTIONS-LÖSUNG  
500 mg/5 ml

CYKLOKAPRON®-INJEKTIONS-LÖSUNG  
1000 mg/10 ml

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tranexamsäure

1 Ampulle mit 5 ml/10 ml Injektionslösung enthält 500 mg/1000 mg Tranexamsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, wie z. B.:

- in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation bei v. Willebrand-Syndrom oder Hämophilie A
- bei Blutungen unter einer Behandlung zur Auflösung von Blutgerinnsel (fibrinolytische Therapie)
- bei Prostatakarzinom mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse und bei Promyelozytenleukämie.

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse bei größeren chirurgischen Eingriffen, wie z. B. Prophylaxe von Blutungen in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie.

Anwendung als Antidot bei behandlungsbedürftigen Blutungen unter fibrinolytischer Therapie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und die Dauer der Behandlung sind abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalls individuell vorzunehmen.

#### Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

1. Standarddosierung bei lokaler Fibrinolyse  
0,5 g (1 Ampulle à 5 ml) bis 1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) zwei- bis dreimal täglich.
2. Standardtherapie bei generalisierter Fibrinolyse  
1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure langsam intravenös alle 6 bis 8 Stunden, entsprechend 15 mg/kg KG.

Serumkreatinin		Dosis i.v.	Verabreichung
µmol/l	mg/100 ml		
120 bis 249	1,35 bis 2,82	10 mg/kg KG	alle 12 Stunden
250 bis 500	2,82 bis 5,65	10 mg/kg KG	alle 24 Stunden
> 500	> 5,65	5 mg/kg KG	alle 24 Stunden

3. Prophylaxe von Blutungen in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie  
Vor der Operation 1 g (1 Ampulle à 10 ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure über 20 Minuten intravenös, gefolgt von einer Dauerinfusion von 400 mg/Stunde während der Operation; zusätzlich 500 mg Tranexamsäure in das Priming Volume der Herz-Lungen-Maschine.

#### Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen werden verminderte Dosierungen nach oben stehendem Schema empfohlen.

Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie liegen nicht vor. Daher ist Cyklokapron-Injektionslösung bei diesen Patienten nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung bei Kindern

Bei Kindern liegen über die intravenöse Anwendung und Dosierung von Tranexamsäure bei chirurgischen Eingriffen nur beschränkte Erfahrungen vor. In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie an insgesamt 40 jugendlichen Patienten im Alter von 9 bis 18 Jahren mit chirurgischen Eingriffen bei Skoliose wurde Tranexamsäure gegeben, um die Anzahl der Bluttransfusionen zu reduzieren. Die Dosierung in der Tranexamsäure-Gruppe betrug initial 10 mg/kg Körpergewicht über 15 Minuten, gefolgt von einer Infusion von 1 mg/kg/h bis zum Ende der Operation.

#### Art der Anwendung

Cyklokapron-Injektionslösung ist zur intravenösen Anwendung (intravenöse Injektion und Infusion) bestimmt.

Eine topische Anwendung des Arzneimittels bei hyperfibrinolytischen Haut- oder Schleimhautblutungen kann ebenfalls versucht werden.

Cyklokapron-Injektionslösung kann mit folgenden Lösungen gemischt werden:

- 0,9%ige NaCl-Lösung
- 5%ige Glucose-Lösung
- Dextran 40
- Dextran 70
- Ringertlösung

Die Mischung soll unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tranexamsäure oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Schwangerschaft, ausgenommen in der Spätschwangerschaft bei vitaler Indikation (siehe Abschnitt 4.6);
- Störungen des Farbensinns;
- Massive Blutungen aus dem oberen Harntrakt (speziell bei Hämophilie);

- Patienten mit akuten Thrombosen oder thromboembolischen Erkrankungen, wie z. B. tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie und Hirnvenenthrombose dürfen nicht mit Cyklokapron-Injektionslösung behandelt werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese aufweisen oder bei denen in der Familienanamnese für thromboembolische Erkrankungen eine auffällige Häufung besteht (thrombophile Risikopatienten), darf Cyklokapron-Injektionslösung nur bei strenger Indikationsstellung nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt und unter sorgfältiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

Jede längerfristige Anwendung von Cyklokapron-Injektionslösung sollte nur unter Kontrolle oder nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt erfolgen.

Bei Langzeitbehandlung ist auf Störungen des Farbensinns zu achten und gegebenenfalls die Behandlung abzubrechen. Bei kontinuierlicher Langzeitanwendung von Cyklokapron-Injektionslösung sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (Augenuntersuchungen einschließlich Visus, Farbensinn, Augenhintergrund, Gesichtsfeld etc.) indiziert. Bei krankhaften Augenveränderungen, insbesondere bei Erkrankungen der Netzhaut, muss die Notwendigkeit einer Langzeitanwendung von Cyklokapron-Injektionslösung in jedem Einzelfall konsiliarisch entschieden werden.

Bei einer Hämaturie aus dem oberen Harntrakt können Blutgerinnsel in seltenen Fällen zu einer Ureterobstruktion führen.

Bei Nierenfunktionsstörungen werden wegen möglicher Kumulationsgefahr verminderte Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Anwendung von Cyklokapron-Injektionslösung in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie liegen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Erfahrungen vor. Daher ist Cyklokapron-Injektionslösung bei diesen Patienten nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Die Anwendung von Tranexamsäure bei fibrinolytischem Zustand aufgrund disseminierter intravasaler Gerinnung wird nicht empfohlen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Cyklokapron-Injek-

tionslösung beobachtet. Aufgrund fehlender Wechselwirkungsstudien ist eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen nur unter strenger Überwachung durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt durchzuführen.

Die gemeinsame Verabreichung von Chlorpromazin und Tranexamsäure kann bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen eine Veränderung des zerebralen Blutflusses verursachen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen über die Anwendung bei Schwangeren vor. Tranexamsäure wurde in tierexperimentellen Studien nur unzureichend auf alle Aspekte der Reproduktionstoxikologie untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Cyklokaron-Injektionslösung ist in der Frühschwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tranexamsäure passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut vergleichbare Konzentrationen wie im mütterlichen Blut. Cyklokaron-Injektionslösung darf in der Spätschwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden.

##### Stillzeit

Tranexamsäure geht in die Muttermilch über. Bei Patientinnen, die über 2 Tage mit Tranexamsäure behandelt wurden, lag die Konzentration in der Muttermilch bei 1 % der maximalen Serumspiegel. Beim Erwachsenen werden ca. 30 bis 50 % einer oralen Dosis absorbiert, jedoch liegen keine Daten für Säuglinge vor. Eine Behandlung stillender Frauen sollte insbesondere bei einer Langzeitanwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

##### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor, die auf einen Einfluss von Tranexamsäure auf die Fruchtbarkeit beim Menschen hinweisen. Bei männlichen oder weiblichen Ratten blieb die Fruchtbarkeit bis zu den höchsten untersuchten oralen Dosen von 900 mg/kg KG/Tag unverändert.

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

Tranexamsäure kann zu Schwindel führen und dadurch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: dosisabhängige gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe),

die jedoch gewöhnlich von leichter und vorübergehender Natur sind

##### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Dermatitis

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: thrombotische/embolische Ereignisse wie Lungenembolie und zerebrovaskulärer Insult

##### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel

Nicht bekannt: Krämpfe

##### Augenerkrankungen

Selten: Chromopsie, Sehstörungen

##### Gefäßerkrankungen

Bei zu schneller Injektion kann es zu Blutdruckabfall und starkem Schwindel kommen.

#### 4.9 Überdosierung

Als Zeichen einer Überdosierung können Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerzen, orthostatische Beschwerden, Blutdruckabfall und Myopathie auftreten. Bei besonders prädisponierten Patienten können sich Thrombosen bilden.

Behandlung einer Überdosierung: Symptomatische Behandlung. Für eine ausreichende Diurese ist zu sorgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antifibrinolytika

ATC-Code: B02AA02

Tranexamsäure ist ein kompetitiver Hemmer der Plasminogen-Aktivierung und bei sehr viel höheren Konzentrationen ein nicht kompetitiver Plasmin-Hemmer und weist somit ein ähnliches Wirkprofil wie Aminocapronsäure auf. In vitro ist Tranexamsäure etwa zehnmal so wirksam wie Aminocapronsäure.

Tranexamsäure bindet stärker als Aminocapronsäure an die starken und schwachen Rezeptorstellen des Plasminogen-Moleküls in einem Verhältnis, das dem Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Substanzen entspricht. In einer Konzentration von 1 mg/ml führt Tranexamsäure in vitro nicht zu einer Plättchenaggregation.

Bis zu einer Konzentration von 10 mg/ml Blut hat Tranexamsäure keinen Einfluss auf die Thrombozytenzahl, die Gerinnungszeit oder verschiedene andere Koagulationsfaktoren im Vollblut oder Zitratblut von gesunden Probanden. In Konzentrationen von 1 mg/ml und 10 mg/ml verlängert Tranexamsäure jedoch die Thrombinzeit.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei therapeutischen Plasmaspiegeln beträgt die Plasmabindung von Tranexamsäure ca. 3 % und scheint vollständig auf die Bindung an Plasminogen zurückzuführen zu sein. Tranexamsäure bindet nicht an Serumalbumin.

Nach intravenöser Applikation einer Dosis von 1 g nimmt die Plasmakonzentrations-

kurve einen triexponentiellen Verlauf mit einer Halbwertszeit von rund zwei Stunden in der terminalen Eliminationsphase. Das initiale Verteilungsvolumen beträgt ca. 9 bis 12 Liter. Renale Elimination durch glomeruläre Filtration ist der hauptsächliche Eliminationsweg. Insgesamt entspricht die renale Clearance der gesamten Plasma-Clearance (110 bis 116 ml/min) und mehr als 95 % einer Dosis werden im Urin als unveränderte Substanz ausgeschieden. Rund 90 % einer intravenösen Dosis von 10 mg/kg KG werden nach 24 Stunden ausgeschieden.

In den verschiedenen Geweben bleibt eine antifibrinolytische Konzentration von Tranexamsäure für ca. 17 Stunden erhalten und im Serum für ca. sieben bis acht Stunden.

Tranexamsäure geht in die Plazenta über. Nach einer intravenösen Injektion von 10 mg/kg an Schwangere beträgt die Konzentration im Nabelschnurblut etwa 30 mg/l und ist damit genauso hoch wie im mütterlichen Blut. Tranexamsäure diffundiert schnell in die Gelenkflüssigkeit und die Synovialmembran. In der Gelenkflüssigkeit werden die gleichen Konzentrationen wie im Serum erreicht. In der Gelenkflüssigkeit ist die biologische Halbwertszeit rund drei Stunden.

In verschiedenen anderen Geweben ist die Konzentration von Tranexamsäure niedriger als im Blut. In der Muttermilch liegt die Konzentration etwa bei einem Hundertstel der maximalen Plasmakonzentration. In der Zerebrospinalflüssigkeit liegt die Konzentration von Tranexamsäure etwa bei einem Zehntel der Plasmakonzentration. Der Wirkstoff geht ins Kammerwasser über, wo er in einer Konzentration von einem Zehntel der Plasmakonzentration gefunden wird.

Tranexamsäure wird in der Samenflüssigkeit wiedergefunden, wo sie die fibrinolytische Aktivität hemmt, die Wanderung der Spermien jedoch nicht beeinflusst.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ein erhöhtes Auftreten von Leukämie bei männlichen Mäusen, die Tranexamsäure in einer Konzentration von 4,8 % (entsprechend Dosierungen von maximal 5 g/kg/Tag) im Futter erhielten, konnte vermutlich auf die Behandlung zurückgeführt werden. Weibliche Mäuse waren bei diesem Experiment nicht untersucht.

Bei einem Rattenstamm wurden nach 22-monatiger oraler Verabreichung von die maximal tolerierten Dosen überschreitenden Dosierungen Hyperplasien der Gallenwege sowie Cholangiome und Adenokarzinome des intrahepatischen Gallensystems berichtet. Hyperplastische, jedoch keine neoplastischen Läsionen wurden auch bei niedrigeren Dosierungen berichtet. In daran anschließenden Langzeitstudien bei einem anderen Rattenstamm mit oralen Expositionen, die jeweils den Maximaldosen in dem früheren Experiment entsprachen, konnten keine derartigen hyperplastischen/neoplastischen Leberveränderungen gezeigt werden.

Es konnten keine mutagenen Effekte in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Testsystemen zur Genotoxizität nachgewiesen werden.



In publizierten, präklinischen tierexperimentellen Untersuchungen konnten bei anästhesierten Katzen epileptische Erscheinungen durch die topische Applikation von Tranexamsäure auf den Cortex erzeugt werden. In ähnlicher Weise erzeugte die intravenöse Applikation hoher Tranexamsäure-Dosen (500 bis 600 mg/kg) krampfähnliche Erscheinungen bei nicht anästhesierten Katzen. In einem Rattenmodell kam es nach Applikation von Tranexamsäure auf das offene lumbale Rückenmark zu schweren Spasmen der Hinterbeine, die sich zu generalisierten Krämpfen weiterentwickelten. Im gleichen Rattenmodell erzeugte Tranexamsäure enthalten in einem Fibrinkleber vergleichbare Spasmen der Gliedmaße und Krämpfe. Nach Verabreichung auf den Cortex anästhesierter Ratten bewirkte Tranexamsäure enthalten in einem Fibrinkleber generalisierte Krampfanfälle. Eine Übererregbarkeit des ZNS kann möglicherweise infolge eines Antagonismus von Gamma-Aminobuttersäure<sub>A</sub>-Rezeptoren durch Tranexamsäure entstehen.

In toxikologischen Langzeitstudien bei Hunden und Katzen wurden Veränderungen der Retina wie erhöhte Reflektivität, Photorezeptorsegmentatrophie, periphere retinale Atrophie, Atrophie der Stäbchen und Zäpfchen beobachtet. Diese Veränderungen waren dosisabhängig und traten bei hohen Dosen auf.

Angaben zur Reproduktionstoxizität  
Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien ergaben keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von fetalen Schäden. Mögliche Effekte auf die postnatale Reifung sowie die Entwicklung funktioneller Aspekte prä- und postnatal exponierter Nachkommen wurden nicht untersucht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Cyklokaron-Injektionslösung darf nicht mit Blutkonserven und penicillinhaltigen Injektionslösungen gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Nach Anbruch: Die Injektionslösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt, nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 10 Ampullen à 5 ml Injektionslösung

N 2

OP mit 10 x 1 Ampulle à 10 ml Injektionslösung  N 2

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARMACIA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

### Mitvertreiber

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6376165.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19. Dezember 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2010

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin