1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyklokapron®
500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Tranexamsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, oblongförmige Filmtabletten, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung “CY“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung).

Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aufgrund einer lokalen Hyperfibrinolyse bei:

- behandlungsbedürftigem, rezidivierendem Nasenbluten, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln ist, z. B. bei Morbus Rendu-Osler-Weber (erbliche Teleangiektasien)
- zur Verhinderung von Rezidivblutungen nach traumatischem Hyphaema (Nachblutung in die vordere Augenkammer nach stumpfem Augentrauma).

Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen nach operativen Eingriffen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, (z. B. nach Prostatektomie,nach Konisation der Zervix u.a.m.)

Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen).

Bei den folgenden Krankheitsbildern empfiehlt sich die Weiterbehandlung mit Cyklokapron Filmtabletten nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt.

Zur Prophylaxe und Weiterbehandlung von Blutungen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind (z. B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom oder der Hämophilie A, Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien) nach intravenöser Vorbehandlung.

Zur peroralen Weiterbehandlung und Prophylaxe bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen bei schwerstkranken Patienten (z. B. Hämoptoe (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebserkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämothorax bei malignem Mesotheliom u. ä.).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Dauer der Behandlung sind abhängig von Art und Schwere der Erkrankung und entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalls individuell vorzunehmen. Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

- Dosierung und Dauer der Anwendung
Im Allgemeinen werden Dosen von 3 bis 4 g Tranexamsäure pro Tag (6-8 Cyklokapron Filmtabletten) empfohlen. Höhere Dosen als 6 g pro Tag erhöhen die antifibrinolytische Wirkung nicht.

1. Hypermenorrhoe
Die empfohlene Dosierung beträgt 3 x täglich 2 Filmtabletten, solange eine Behandlung erforderlich ist, höchstens jedoch für die Dauer von 4 Tagen. Bei sehr starken Menstruationsblutungen kann die Dosis erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von 4 g (8 Filmtabletten) darf für diese Anwendung nicht überschritten werden. Eine Behandlung mit Cyklokapron sollte erst nach Einsetzen der Regelblutung begonnen werden.

2. Nasenbluten bei Morbus Osler
Zur Verhinderung oder Abschwächung von Nasenbluten im Rahmen eines Morbus Osler 3 x 1-2 Tabletten über 10 Tage bis zu drei Monaten zusätzlich zu anderen, z. B. lokalen Maßnahmen, wenn diese nicht ausreichend wirksam sind.

3. Verhinderung einer Rezidivblutung bei traumatischem Hyphaema
3 x 2 Cyklokapron Filmtabletten (= 3 g) pro Tag bzw. bei Kindern 25 mg/kg 3 x täglich über eine Woche.

4. Nach Prostatektomie
Zur Reduktion von Folgeblutungen nach Prostatektomie und Blutungsprophylaxe können nach anfänglicher intravenöser Behandlung mit Cyklokapron Injektionslösung 3 x 1-2 Cyklokapron Filmtabletten bis zu sieben Tage verabreicht werden, gegebenenfalls in höherer Dosierung bis 3 x 2 g (= 12 Filmtabletten) in den ersten beiden Tagen.

5. Blutungen nach Konisation der Zervix
3 x 2-3 Cyklokapron Filmtabletten über 12-14 Tage.

6. Blutungen bei Prostatakrebs mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien, sowie anderen schwerwiegenden Erkrankungen
Nach intravenöser Anfangsbehandlung ist eine orale Weiterbehandlung von Blutungen im Intestinaltrakt, Lungenblutung oder Hämaturie mit 3-4 x 2 Cyklokapron Filmtabletten (= 6-8 Filmtabletten; ca. 50 mg/kg KG) über einen notwendigen Therapiezeitraum möglich. Dies gilt auch für hyperfibrinolytisch bedingte Blutungen im Gefolge anderer maligner Erkrankungen, wie z. B. bei malignem Mesotheliom (mit Folgeerkrankung wie Hämothorax), Lungenkrebs und zystischer Fibrose, Hämoptoe (Bluthusten), gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhose oder renaler Insuffizienz. Bei zystischer Fibrose: 3 x 1-2 Tabletten.

7. Blutungen bei Patienten mit Willebrand-Jürgens-Syndrom oder Hämophilie A
Sollten bei diesen Erkrankungen Blutungen auftreten, können zusätzlich zu der unter 4.1 (vorletzter Abschnitt) genannten Therapie (DDAVP, Plasmakonzentrate) Cyklokapron Filmtabletten in einer Dosierung von 10 -15 mg pro kg KG alle 8-12 Stunden in oraler Form gegeben werden, vorausgesetzt die intravenöse Applikation von Cyklokapron ist nicht angezeigt. Bei Menorrhagie bei der Willebrand-Jürgens-Erkrankung kann eine Behandlung mit 3-4 x 2 Cyklokapron Filmtabletten über die Zeitdauer der Blutung versucht werden.

8. Hereditäres Angioödem
Es handelt sich nicht um eine Akutbehandlung für Situationen, in denen die Gefahr eines Angioödems besteht. Eine Anwendung zur Kurzzeitprophylaxe bei Gefahr einer Auslösung (Triggerung) von Anfällen ist aber möglich.
Bei Einsetzen von Anfällen bis 3 x 1,5 g (=3 x 3 Cyklokapron Filmtabletten) täglich.
Zur Langzeitbehandlung bis 50 mg/kg KG (bei Kindern in der Regel 1-2 g = 2-4 Cyklokapron Filmtabletten) täglich.

9. Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Nierenfunktionsstörungen werden verringerte Dosierungen nach folgendem Schema empfohlen:

Serum-Kreatinin µmol/l	mg/100 ml	Dosis peroral (Cyklokapron® Filmtabletten)	Verabreichung
120-249	1,35-2,82	15 mg/kg KG	alle 12 Stunden

10. Kinder und Jugendliche
Für die derzeit zugelassenen, in Abschnitt 4.1 beschriebenen Indikationen liegt die Dosierung für Kinder im Bereich von 25 mg/kg pro Dosis.
Jedoch sind zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit für diese Indikationen nur begrenzt Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Die Filmtablette soll unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

Für Patienten denen die orale Anwendung des Arzneimittels nicht möglich ist, steht die Injektionslösung zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Thrombosen oder thromboembolische Erkrankungen, wie z.B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie und Hirnvenenthrombose
- Zustand nach einer venösen oder arteriellen Thrombose in der Anamnese
- Hyperfibrinolytische Zustände im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie
- Schwere Niereninsuffizienz/Nierenfunktionsstörung (Kumulationsgefahr)
- Krampfanfälle in der Anamnese
- Störungen des Farbensinns
- Massive Blutungen aus dem oberen Harntrakt (speziell bei Hämophilie).
- Schwangerschaft, ausgenommen in der Spätschwangerschaft bei vitaler Indikation (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die oben genannten Indikationen und die Art der Anwendung sollten strikt eingehalten werden.

Im Zusammenhang mit einer Tranexamsäuretherapie ist über Krampfanfälle berichtet worden. In der Koronararterien-Bypass Chirurgie (CABG) wurden die meisten dieser Fälle nach einer intravenösen (i.v.) Injektion von Tranexamsäure in hohen Dosen berichtet. Bei der Anwendung der empfohlenen niedrigeren Dosen von Tranexamsäure traten postoperative Krampfanfälle genauso häufig wie bei unbehandelten Patienten auf.

Bei einer renalen Hämaturie besteht das Risiko einer mechanischen Anurie aufgrund einer Verlegung der Harnleiter durch ein Blutgerinnsel.
Vor der Anwendung von Tranexamsäure sollte der Patient auf Risikofaktoren thromboembolischer Erkrankungen untersucht werden.
Patienten, bei denen in der Familienanamnese für thromboembolische Erkrankungen eine auffällige Häufung besteht (thrombophile Risikopatienten), dürfen Cyklokapron Filmtabletten nur bei strenger Indikationsstellung nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt und unter sorgfältiger medizinischer Überwachung anwenden.

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

Jede Anwendung von Cyklokapron bei Patienten mit hereditärem Angioödem sollte nur durch einen in der Behandlung dieses Krankheitsbildes erfahrenen Arzt erfolgen.

Bei Langzeitbehandlung ist auf Störungen des Farbensinns zu achten und gegebenenfalls die Behandlung abzubrechen. Bei kontinuierlicher Langzeitanwendung von Cyklokapron 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 Filmtabletten in jedem Einzelfall konsilliarisch entschieden werden.

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

Bei Patientinnen mit unregelmäßigen Regelblutungen sollte Cyklokapron erst nach Abklärung der Blutungsursache angewendet werden. Wenn die Stärke der Regelblutung durch die Behandlung mit Cyklokapron nicht abnimmt, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.

Tranexamsäure sollte bei Patienten, die orale Kontrazeptiva erhalten, aufgrund des erhöhten Thromboserisikos mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosierung von Tranexamsäure wegen der Kumulationsgefahr dem Serumkreatininspiegel entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Klinische Erfahrungen mit Cyklokapron bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren mit Hypermenorrhoe liegen nicht vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bisher keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Cyklokapron beobachtet. Aufgrund fehlender Wechselwirkungsstudien ist die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien nur unter strenger Überwachung durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt durchzuführen. Cyklokapron Filmtabletten sollten nicht gleichzeitig mit Chlorpromazin bei subarachnoidalen Blutungen verabreicht werden.

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 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).
Die Einnahme von Cyklokapron Filmtabletten ist in der Frühschwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3 Kontraindikationen).
Tranexamsäure passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut vergleichbare Konzentrationen wie im mütterlichen Blut. Cyklokapron Filmtabletten dürfen 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 – 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.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Den Häufigkeitsangaben 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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind dosisabhängige gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), die jedoch gewöhnlich von leichter und vorübergehender Natur sind.

Allergische Hautreaktionen wurden gelegentlich berichtet.

Häufigkeit der Nebenwirkungen bei einer Tagesdosis von 4 g:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Thrombozytopenie, Entwicklung einer pathologischen Blutungszeit.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
Häufigkeit nicht bekannt: Krampfanfälle, insbesondere bei inkorrekter Anwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Augenerkrankungen:
Selten: Störungen des Farbensehens.

Gefäßerkrankungen:
Selten: thrombotische/thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult.
Sehr selten: Arterielle oder venöse Thrombosen, die überall im Körper auftreten können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr selten: Verdauungsstörungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können folgende Störungen auftreten: Übelkeit, Diarrhoe, Schwindel, Kopfschmerzen, orthostatische Beschwerden, Hypotonie, Myopathie und Krampfanfälle. Es hat sich gezeigt, dass Krampfanfälle bei höheren Dosen von Tranexamsäure tendenziell häufiger auftreten. Bei prädisponierten Patienten besteht ein Thromboserisiko. Bei einer 17-jährigen Person z. B. verursachten 37 g Tranexamsäure oral eingenommen und nach Durchführung einer Magenspülung leichte Vergiftungserscheinungen.

Behandlung einer Überdosierung:
Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Diesbezüglich ist für eine ausreichende Diurese zu sorgen. Eine Behandlung mit Antikoagulantien sollte in Betracht gezogen werden. Im Falle einer Einnahme hoher Dosen von Cyklokapron Filmtabletten können folgende Maßnahmen hilfreich sein: Auslösen von Erbrechen, Magenspülung, Behandlung mit Aktivkohle.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antifibrinolytika.

ATC-Code: B02AA02

Die in Cyklokapron enthaltene Tranexamsäure wirkt antifibrinolytisch, indem sie durch Komplexbildung mit Plasminogen dessen Bindung an die Fibrinoberfläche blockiert. Diese ist jedoch Voraussetzung für die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, das dann wiederum Fibrin spaltet. Durch die Wirkung von Tranexamsäure wird so die Spaltung von Fibrin gehemmt und das Risiko von Blutungen vermindert. Bei hereditärem Angioödem wirkt Cyklokapron über eine Hemmung der Plasminogenaktivierung.

Bei der Hypermenorrhoe erfolgt die Behandlung durch Cyklokapron symptomatisch, da Tranexamsäure den der verstärkten Regelblutung zugrunde liegenden Mechanismus nicht beeinflußt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Bioverfügbarkeit von Cyklokapron Filmtabletten beträgt bei einer Dosierung von 0,5 – 2,0 g ca. 35 % und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Nach oraler Verabreichung steigen Cmax und Exkretion über die Nieren linear mit der Dosis zwischen 0,5 und 2 g an. Nach einmaliger oraler Gabe von 0,5 g Tranexamsäure liegt Cmax bei ca. 5 µg/ml, nach Einnahme von 2 g bei 15 µg/ml. Nach einmaliger oraler Gabe von 2 g Tranexamsäure bleibt die therapeutische Konzentration im Plasma bis zu 6 Stunden erhalten.
Die maximale Plasmakonzentration von Tranexamsäure ist nach intravenöser Gabe von 500 mg sofort erreicht. Die Konzentration nimmt dann über die nächsten 6 Stunden kontinuierlich ab. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

Nach intravenöser Gabe von 10 mg Tranexamsäure pro kg KG treten nach 1, 3 bzw. 5 Stunden Plasmakonzentrationen von 18, 10 bzw. 5 mg/l auf.

Verteilung
Tranexamsäure verteilt sich im extrazellulären Raum und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Tranexamsäure wird in das intrazelluläre

Kompartiment und die Zerebrospinalflüssigkeit verzögert abgegeben. Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 33% der Körpermasse.
Bei therapeutischem Plasmaspiegel beträgt die Plasma-Proteinbindung (Plasminogen) ca. 3%.

Elimination
Die Plasmaclearance liegt bei ca. 7 l/h. Ungefähr 95% der Tranexamsäure werden im Urin als unveränderte Verbindung ausgeschieden. 90% der verabreichten Dosis werden über die Nieren in den ersten 12 Stunden nach Verabreichung ausgeschieden (glomeruläre Filtration ohne tubuläre Reabsorption).
Zwei Metaboliten wurden identifiziert: ein N-acetyliertes und ein D-aminiertes Derivat. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen erhöht und es besteht das Risiko einer Akkumulation von Tranexamsäure.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Langzeituntersuchungen bei Hunden und Katzen wurden Veränderungen der Retina wie erhöhte Reflektivität, Photorezeptorsegmentatrophie, periphere retinale Atrophie, Atrophie von Stäbchen und Zapfen beobachtet. Die Veränderungen waren dosisabhängig und traten bei hohen Dosen auf.

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

Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pfl.], hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K25, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.) ((MW: ca. 150000)), Titandioxid, Macrogol 8000, Vanillin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6376142.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 21. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.