



22369/26102018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyklokapron® solución inyectable 100 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

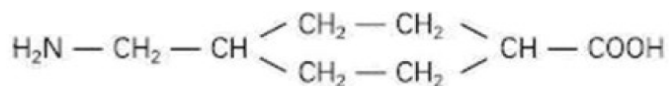
Cada ampolla de 10 mL contiene ácido tranexámico solución inyectable 100 mg/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Nombre químico: ácido trans-4-(aminometilo) ciclohexanocarboxílico

Fórmula estructural:



Fórmula empírica: C₈H₁₅NO₂

Peso molecular: 157,2

El ácido tranexámico es un polvo blanco cristalino.

La solución acuosa para inyección posee un pH de 6,5 a 8.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado en hemorragias en general incluyendo:

- Hemorragia anormal en cirugías, especialmente de pulmón, corazón, próstata, riñón, útero, tumores, etc.
- Hemorragias genitales (hemorragia uterina funcional, hemorragia después de aborto artificial, hemorragia debido a mioma del útero, etc.)
- Hemorragia por cáncer prostático, hipertrofia prostática, cistitis hemorrágica.
- Enfermedades hemorrágicas: púrpura, anemia aplásica, hemofilia, leucemia, etc.
- Hemoptisis



- Hemorragia Nasal y gingival.

4.2 Posología y Método de Administración

La dosis usual adulta diaria para la administración intravenosa o intramuscular es de 250 mg a 500 mg de ácido tranexámico en una o dos dosis divididas. Durante o después de una cirugía, se administran 500 mg a 1000 mg i.v. ó 500 mg a 2500 mg por infusión intravenosa en goteo según se requiera.

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la edad y condición del paciente.

Administración endovenosa:

Se recomienda realizar la inyección lentamente. En raras ocasiones pueden aparecer náuseas, malestar torácico, palpitaciones y caída de la presión arterial cuando la inyección se hace en forma rápida.

Administración intramuscular:

- 1.- Inyectar con cuidado para evitar contacto con nervios.
- 2.- Si son necesarias inyecciones repetidas, cambiar el sitio de la inyección (por ej.: alternar entre el brazo izquierdo y el derecho). Tener especial cuidado cuando el fármaco se administra a infantes prematuros, recién nacidos, lactantes y niños.

Los niveles sanguíneos están aumentados en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis.

Se recomiendan las siguientes dosis para pacientes con deterioro de la función renal:

Creatinina sérica ($\mu\text{mol/ L}$)	Dosis intravenosa
120-249	10 mg/kg peso corporal dos veces al día
250-500	10 mg/kg peso corporal diariamente
>500	5 mg/kg peso corporal diariamente

Cyklokapron® para inyección se puede mezclar con la mayoría de las soluciones para infusión como soluciones de electrolitos, soluciones de carbohidratos, soluciones de aminoácidos y soluciones de dextrano. La mezcla se debería preparar el mismo día en que se utilizará la solución. La heparina puede agregarse a la inyección de Cyklokapron®. La inyección de Cyklokapron® no se debería mezclar con sangre para transfusión o con soluciones que contengan penicilina.¹²

Los niños pueden recibir dosis de 25 mg/kg de peso corporal por vía oral cuando esté disponible o 10 mg/kg por vía intravenosa, administradas generalmente 2 ó 3 veces al día.¹⁷

Instrucciones para la apertura de la ampolla



Para facilitar la apertura de la ampolla, sujete la ampolla por el cuerpo y presione hacia afuera por detrás del anillo con el pulgar, como figura en la imagen.

Dejando la ampolla en posición de aproximadamente 45 grados (minimizando el riesgo que partículas caigan dentro de la ampolla al momento de la apertura).



4.3 CONTRAINDICACIONES

Enfermedad tromboembólica activa, como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis cerebral.⁶

Hemorragia subaracnoidea. La limitada experiencia clínica muestra que un riesgo reducido de re-sangrado es compensado por un incremento en la tasa de isquemia cerebral.¹⁴

Hipersensibilidad al ácido tranexámico o a cualquiera de los ingredientes.

4.4 Advertencias

Los pacientes con un riesgo alto de trombosis (un evento tromboembólico previo y antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica) deberían utilizar Cyklokapron® sólo si existe una indicación médica contundente y bajo estricta supervisión médica.^{6, 15}

Los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) que requieren tratamiento con Cyklokapron® deben estar bajo control estricto de un médico con experiencia en el tratamiento de este trastorno.

Los niveles sanguíneos aumentan en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis (Ver la sección 4.2 Posología y Método de Administración).¹

En la hematuria del tracto urinario superior los coágulos de sangre pueden, en algunos casos, conducir a una obstrucción ureteral.^{2, 3}

Se han informado casos de convulsiones asociados con el tratamiento con ácido tranexámico.⁵⁶



4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cyclokapron inyectable no debe ser mezclado con soluciones que contengan penicilina. Cyclokapron puede antagonizar el efecto trombolítico de preparados fibrinolíticos.

No se han realizado estudios de interacción entre ácido tranexámico y otros medicamentos.⁵⁶ Debido a la ausencia de estudios de interacción, el tratamiento simultáneo con anticoagulantes se debe realizar bajo estricta supervisión por parte de un médico con experiencia en esta área.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: El ácido tranexámico atraviesa la placenta. La experiencia clínica en cuanto a su uso en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de un aumento en la incidencia de daño fetal.

Lactancia: El ácido tranexámico se excreta a la leche materna.

Fertilidad: No existen datos clínicos en seres humanos que sustenten el impacto del ácido tranexámico sobre la fertilidad. La fertilidad no se vio afectada en ratas machos o hembras hasta la dosis oral más alta ensayada de aproximadamente 900 mg/kg/día.^{52, 54, 55, 56}

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

El ácido tranexámico puede provocar mareos, por lo tanto, influenciar la habilidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

El malestar gastrointestinal dependiente de la dosis es el efecto no deseado más comúnmente informado, pero generalmente es de naturaleza temporal y leve. Se han informado reacciones alérgicas cutáneas como un efecto no deseado poco común.

Común (>1/100)	Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea
Poco común (≥1/1000 a <1/100):	Trastornos del sistema inmune: dermatitis alérgica

Vigilancia post-comercialización^{4, 5, 6, 8, 9, 15, 51, 57.}

Se han informado los siguientes eventos adversos en asociación con la terapia con ácido tranexámico.

- Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas
- Trastornos del sistema nervioso: convulsión, mareos.
- Trastornos oculares: cromatopsia, deterioro de la visión



- Trastornos vasculares: embolismo, hipotensión (después de inyección rápida)

4.9 Sobredosis

Síntomas: náuseas, diarrea, mareos, dolor de cabeza y convulsiones. Pueden presentarse síntomas ortostáticos e hipotensión.^{2,5}

Tratamiento de la Sobredosis: Si se justifica, inducir el vómito, luego lavado gástrico, terapia con carbón y tratamiento sintomático. Mantener diuresis adecuada.

Toxicidad: 37 g de ácido tranexámico provocaron una intoxicación leve en un adolescente de 17 años después de realizar un lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El ácido tranexámico es un inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, y en concentraciones mucho más altas, un inhibidor no competitivo de la plasmina, es decir, acciones similares a las del ácido aminocaproico. El ácido tranexámico es alrededor de 10 veces más potente *in vitro* que el ácido aminocaproico.^{19, 20, 21, 22, 23}

El ácido tranexámico se une más fuertemente que el ácido aminocaproico a los sitios receptores tanto débiles como fuertes de la molécula de plasminógeno en una proporción correspondiente a la diferencia en la potencia entre los compuestos. El ácido tranexámico en una concentración de 1 mg/mL no agrega plaquetas *in vitro*^{24, 33, 34}

El ácido tranexámico en concentraciones de hasta 10 mg/mL en sangre no influye sobre el recuento de plaquetas, el tiempo de coagulación o varios factores de coagulación en sangre enteral o sangre citrada de sujetos normales. Sin embargo, el ácido tranexámico en concentraciones tan bajas como 1 mg/mL puede prolongar el tiempo de la trombina.^{19, 56}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La unión a proteínas plasmáticas del ácido tranexámico es de alrededor del 3% a niveles plasmáticos terapéuticos y parece estar completamente justificada por su unión al plasminógeno. El ácido tranexámico no se une a la albúmina sérica.²⁵

Después de una dosis intravenosa de 1 g, la curva de tiempo- concentración plasmática muestra una reducción tri-exponencial con una vida media de alrededor de 2 horas para la fase de eliminación terminal. El volumen de distribución inicial es de alrededor de 9 L a 12 L. La excreción urinaria por medio de la filtración glomerular es la ruta principal de eliminación. La depuración renal total es igual a la depuración plasmática total (110 - 116 mL/min) y más del 95% de la dosis se excreta en la orina, como fármaco inalterado. La excreción del ácido tranexámico es de



alrededor del 90% a 24 horas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal.²⁶

Una concentración antifibrinolítica de ácido tranexámico permanece en diferentes tejidos por alrededor de 17 horas, y en el suero, hasta por 7 a 8 horas.²³

El ácido tranexámico atraviesa la placenta. La concentración en la sangre del cordón umbilical después de una inyección intravenosa de 10 mg/kg a mujeres embarazadas es de alrededor de 30 mg/l, tan alta como en la sangre materna. El ácido tranexámico se propaga rápidamente al líquido sinovial y a la membrana sinovial. En el líquido sinovial se obtiene la misma concentración que en el suero. La vida media biológica del ácido tranexámico en el líquido sinovial es de alrededor de 3 horas.^{-27 - 29}

La concentración del ácido tranexámico en una serie de otros tejidos es más baja que en la sangre. En la leche materna, la concentración del ácido tranexámico es de alrededor de un centésimo de la concentración plasmática máxima. La concentración de ácido tranexámico en el líquido cefalorraquídeo es de alrededor un décimo de aquélla del plasma. El fármaco pasa al humor acuoso, siendo la concentración de alrededor de un décimo de la concentración plasmática.^{30, 31}

El ácido tranexámico se ha detectado en el semen, donde inhibe la actividad fibrinolítica pero no influye sobre la migración espermática.³²

5.3. Datos de seguridad pre-clínica

Una incidencia aumentada de leucemia en ratones machos que recibieron ácido tranexámico en el alimento a una concentración de 4,8% (equivalente a dosis tan altas como 5 g/kg/día) puede estar relacionada con el tratamiento. No se incluyeron ratones hembras en este experimento.⁴¹

Se ha informado la presencia de hiperplasia del tracto biliar y colangioma y adenocarcinoma del sistema biliar intrahepático en una cepa de ratas después de la administración alimenticia de dosis que superaron la dosis máxima tolerada durante 22 meses. Se informaron lesiones hiperplásicas, pero no neoplásicas a dosis menores. Estudios posteriores de administración alimenticia a largo plazo en una cepa diferente de rata, cada uno con un nivel de exposición equivalente al nivel máximo utilizado en el experimento anterior, no lograron demostrar dichos cambios hiperplásicos/neoplásicos en el hígado. No se ha demostrado una actividad mutagénica en varios sistemas de prueba de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.^{35 - 46}

En estudios pre-clínicos de animales, que han sido publicados, las actividades epilépticas fueron inducidas por medio de la aplicación tópica del ácido tranexámico en la corteza cerebral de gatos anestesiados.⁴⁷ De manera similar, la infusión intravenosa de dosis altas (500-600 mg/kg) de ácido tranexámico indujo una actividad tipo convulsión en gatos conscientes. Espasmos severos en las patas traseras evolucionaron a convulsiones generalizadas en un modelo de rata a continuación de la aplicación de ácido tranexámico en el cordón espinal lumbar.⁴⁸ El ácido tranexámico dentro de un sellador de fibrina también indujo convulsiones generalizadas y espasmos en las extremidades posteriores en este modelo de rata. El sellador de fibrina que contiene ácido tranexámico produjo convulsiones generalizadas en ratas después de la aplicación en la corteza cerebral de las ratas



anestesiadas.⁴⁹ La hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) puede ser resultado del antagonismo de los receptores de ácido γ -aminobutírico por parte del ácido tranexámico.⁵⁰

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables c.s.p.

6.2 Periodo de eficacia

36 meses.

6.3 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C.

6.4 Naturaleza y contenidos del envase

Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene 1 a 10 ampollas de vidrio tipo I, incolora, con punto de corte, impresa, conteniendo 10 mL de solución.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v.5.0 09Feb2018

Para más información contacte a:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico

Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes Santiago

Teléfono: 2-22412035

7. REFERENCIAS

1. Andersson L, Eriksson O, Hedlund P-O, et al. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal disease. Urol Res. 1978; 6(2): 83-8.



2. Rönn O. Tranexamic acid safety update, January 21, 1966-June 30, 1994, Corporate Medical Department, Drug Safety Unit, Pharmacia AB, Uppsala, September 19, 1994.
3. Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* 1995; 89 (3): 663-4.
4. Müntzing J. Effects of tranexamic acid and placebo/saline on the incidence of thromboembolic complications at surgery. An analysis of 28 published reports. Pharmacia&Upjohn internal report, Document No 9820345, 1998.
5. Rybo G. Cyklo-f, Tranexamic Acid. Expert report on the clinical documentation on its use as prescription-free medicine for heavy menstrual flow. 1998-12-15. Part IV expert report.
6. Berntorp E. Risk of thromboembolic complications on the treatment with tranexamic acid in fertile women and in other patients. 1998-12-04. Expert statement.
7. Jensfelt B, Birgersson L. Clinical expert report for tranexamic acid, Cyklokapron®. Pharmacia & Upjohn internal report, Document No 91 96 239. 1992-05-11.
8. Berntorp E: Does tranexamic acid increase the risk of venous thrombosis? Retrospective study May 29, 1999.
9. Farmer R, Alfredsson L, Sundström A. Exposure to tranexamic acid and the risk of thromboembolic events. Report June 17, 1999.
10. Dunn J, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57 (6):1005-32.
11. Cooke I, Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2):Cd000249.
12. Eriksson-Lind C. Compatibility report. Pharmacia & Upjohn report document 9300227.
13. Winkler UH. Effect of tranexamic acid, Cyklokapron®, on quality of life in women with menorrhagia. 1999. Document no 9820281. Internal memo.
14. Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid haemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. STAR Study Group. *Neurology* 2000; 54 (1): 77-82.
15. Poulter NR. Expert statement on the association between the use of tranexamic acid and risk of thromboembolic disease. London, 17 December 1999.
16. No utilizado.
17. Anonymous. Tranexamic acid. In: Sweetman SC, editor. *Martinadale: The complete drug reference*. 32nd ed: Pharmaceutical Press; 1999, p. 728-9.



18. No utilizado.
19. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn J-E, et al. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. Scand J Haematol 1965, 2(3): 230-247.
20. Dubber AHC, McNicol GP, Douglas AS. Amino methyl cyclohexane carboxylic acid (AMCHA) a new synthetic fibrinolytic inhibitor. Br J Haematol 1965; 11: 237-245.
21. Maki K, Beller fk. Comparative studies of fibrinolytic inhibitors in vitro. Throm Diath Haemorrh 1966; 16(3): 668-86.
22. Skoza L, Tse AO, Semar M, et al. Comparative activities of amino acid and polypeptide inhibitors on natural and synthetic substrates. Ann N Y Acad Sci 1968; 146(2): 659-72.
23. Andersson L, Nilsson IM, Collen S, et al. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. Ann N Y Acad Sci 1968; 14(2): 642-58.
24. Cronberg S. Effect of fibrinolysis on adhesion and aggregation of human platelets. Thromb Diath Haemorrh 1968; 19(3): 474-82.
25. Windlund L, Strömberg S, Hallström H, Osanius B. The disposition of tranexamic acid (AMCA) in various animal species and in man after oral dosage. Scientific Report No 79 99 047, Kabi AB, Stockholm, Sweden 1979.
26. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant Å, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1974; 7(5): 375-80.
27. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). Acta Obstet Gynecol Scand 1970; 49(3): 241-2.
28. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. Arch Toxicol Suppl 1982; suppl 5: 214-20.
29. Ahlberg Å, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. Acta Orthoped Scand 1976; 47(5): 486-8.
30. Eriksson O, Kjellman H, Nilsson L. Tranexamic acid in human milk after oral administration of Cyklokapron® to lactating women. Kabi Confidential Report No 627, Kabi AB, Stockholm, Sweden, 1971.
31. Bramsen T. Serum and aqueous humour concentration of tranexamic acid after peroral administration. Acta Ophthalmol (Copenh) 1979; 57(3): 455-60.



32. Liedholm P, Åstedt B, Kullander S. Passage of tranexamic acid (AMCA) to semen in man and its effect on the fibrinolytic activity and on migration of spermatozoa. *Fertil Steril* 1973; 24(7): 517-20.
33. Markus G, De Pasquale J, Wissler F. Quantitative determination of the binding of ϵ -aminocaproic acid to native plasminogen. *J Biol Chemistry* 1978; 253(3): 727-32.
34. Markus G, Priore R, Wissler F. The binding of tranexamic acid to native (Glu) and modified (Lys) human plasminogen and its effect on conformation. *J Biol Chemistry* 1979; 254(4): 1211-6.
35. Gordon S. CL 65 336 Tranexamic acid. The first 2 months of a 1 year toxicity study and a concomitant 2 year carcinogenicity evaluation in rats receiving tranexamic acid orally. Results obtained during life. Lederle Laboratories Confidential Report No 3, 1971a.
36. Gordon S. CL 65, 336 Tranexamic acid. The 1 year phase of a 1 year toxicity study and a concomitant 2 year carcinogenicity evaluation in rats that received tranexamic acid in the diet. Results obtained during life. Lederle Laboratories Confidential Report No 5, 1971b.
37. Gordon S. CL 65, 336 Tranexamic acid. A 22 months carcinogenicity evaluation in rats that received tranexamic acid in the diet. Results obtained during life. Lederle Laboratories Confidential Report No 7, 1972.
38. Kepenis V, Sparano B. CL 65, 336 Tranexamic acid. The 1 year phase of a 1 year toxicity study and a concomitant 2 year carcinogenicity evaluation in rats that received tranexamic acid in the diet. Postmortem findings. Lederle Laboratories Confidential Report No 6, 1972.
39. Sparano B. CL 65, 336 Tranexamic acid. The first 3 months of a 1 year toxicity study and a concomitant 2 year carcinogenicity evaluation in rats receiving tranexamic acid orally. Results of postmortem studies. Lederle Laboratories Confidential Report No 4, 1972a.
40. Sparano B. CL 65, 336 Tranexamic acid 22 months study in rats – summary of morphologic findings. Lederle Laboratories Confidential Report No 8, 1972b.
41. Takayama S. Carcinogenicity of TS-79 in CDF1 mice. Daiichi Seiyaku Co, Ltd, Japan. Received AB Kabi 1976-01-26a.
42. Takayama S. Carcinogenicity of TS-79 in Sprague-Dawley rats. Daiichi Seiyaku Co, Ltd, Japan. Received AB Kabi 1976-01-26b.
43. Johansson H-E, Jönsson M, Chronic toxicity of tranexamic acid in rats. Effect on liver and tumorigenicity after treatment with 4.8 percent in the diet for 18 months. KabiVitrum Scientific Report No 80 99 084, 1980.
44. Akimoto T. Tumorigenic evaluation of tranexamic acid in rats. Daiichi Seiyaku Co, Ltd, Japan. Project No. 6015-101 (C-23).



45. Hossack DJN, Richold M, Jones E, Bellamy RP. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effects of tranexamic acid (Kabi 1411), tranexamic acid (Daiichi) and tranexamic acid analogue (Kabi 2017). Huntingdon Research Centre. Kabi Confidential Report 79 99 010, 1977b.
46. Shimada H, Nagai E, Morita H, Akimoto T. Mutagenicity studies of tranexamic acid. *Oyo Takuri* 1979; 18: 165-172.
47. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R, et al. Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). *Epilepsia* 1982; 23: 35-45.
48. Schlag MG, Hopf R, Redl H. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery* 2000; 47(6) 1463-1467.
49. Schlag MG, Hopf R, Zifko U, Redl H. Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats. *Acta Neurochir* 2020; 144: 63-69.
50. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrolytic agent, causes convulsions by a γ -aminobutyric acidA receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 301(1): 168-173.
51. Clinical Overview Report: Tranexamic Acid. A Cumulative Review of Cases Involving Convulsion, April 2010.
52. Cyklokapron® IV International Dossier (IRD) for Australlia, Category 1 Application, February 2009, 4.0 Nonclinical Reports, Section 4.2.3.5.1 Fertility & Early Embryonic Development: 495-497.
53. La referencia ya no es aplicable; se eliminó en la CDS v.3.0.
54. Study 17437 - Effect of Tranexamic Acid on Fertility and General Reproductive Performance of Female Rats (Segment I, female)
55. Study 17436 - Effect of Tranexamic Acid on Fertility of Male Rats
56. Clinical Overview, Tranexamic Acid, Updates Sections 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 and 5.1 CDS, December 2012.
57. 2.5 Clinical Overview, To Support Addition of Adverse Drug Reaction Hypersensitivity to Section 4.8 of the Core Data Sheet, December 2017.