

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Acide tranexamique injectable**

100 mg/mL

Norme du fabricant

Antifibrinolytique

Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard

Brantford, Ontario
N3S 7X6

Num. de contrôle 214311

Date de préparation : 11 mai 2016
Date de révision: 15 octobre 2019

Pr **Acide Tranexamique injectable**

100 mg/mL

Antifibrinolytique

ACTION

L'acide tranexamique a une action antifibrinolytique en inhibant de façon compétitive l'activation de plasminogène en plasmine. C'est également un inhibiteur non compétitif faible de la plasmine. Ces propriétés permettent de l'utiliser en clinique comme antifibrinolytique dans le traitement des hémorragies fibrinolytiques générales et locales. Son mécanisme d'action est semblable, mais environ 10 fois plus puissant *in vitro*, à celui de l'acide e-amino caproïque (AEAC).

L'absorption par l'appareil gastro-intestinal humain est incomplète (40 %)

La liaison de l'acide tranexamique aux sites de fixation forte et faible de la molécule de plasminogène est considérablement plus forte que celle l'AEAC, dans un rapport correspondant à la différence de puissance entre ces molécules. La signification pharmacologique de la liaison à ces différents sites n'a pas encore été évaluée.

L'acide tranexamique ne se lie pas à la sérum-albumine. La liaison aux protéines plasmatiques semble être entièrement représentée par sa liaison au plasminogène et elle semble négligeable aux taux plasmatiques thérapeutiques de 5 à 10 mg/L.

Les voies possibles de sa biotransformation sont une acétylation ou une désamination suivies d'une oxydation ou d'une réduction. Après administration par voie orale, environ 50 % de la molécule mère, 2 % d'acide dicarboxylique désaminé et 0,5 % du produit acétylé sont excrétés.

L'acide tranexamique est éliminé par filtration glomérulaire, l'excrétion étant d'environ de 30 % à 1 heure, 55 % à 3 heures et 90 % à 24 heures après administration intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel. Après administration orale de 10 à 15 mg par kg de poids corporel, l'excrétion était de 1 % à 1 heure, 7 % à 3 heures et 39 % à 24 heures.

L'administration par voie intraveineuse de 10 mg par kg de poids corporel a entraîné des concentrations plasmatiques de 18,3 µg/mL, 9,6 µg/mL et 5 µg/mL respectivement une, trois et cinq heures après l'injection.

Quand il a été administré 36 à 48 heures avant une intervention chirurgicale en quatre doses de 10 à 20 mg/kg de poids corporel, une concentration ayant une activité fibrinolytique (10 µg/mL) d'acide tranexamique a persisté jusqu'à 17 heures dans les tissus étudiés et jusqu'à 7 à 8 heures dans le sérum (Andersson et coll., 1968).

L'acide tranexamique traverse le placenta. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg, la concentration peut s'élever jusqu'à environ 30 µg/mL dans le sérum du fœtus.

L'acide tranexamique est également excrété dans le lait maternel au cours de la lactation à des concentrations du 1/100 des concentrations sériques correspondantes.

Après administration à la fois par voie orale et intraveineuse, l'acide tranexamique passe dans le sperme et inhibe son activité fibrinolytique, mais sans altérer la motilité des spermatozoïdes (Liedholm, 1973).

La capacité de l'acide tranexamique à traverser la barrière hématoencéphalique a été démontrée lors de son administration à des patients atteints d'une rupture d'anévrisme intracrânien.

L'acide tranexamique diffuse rapidement dans le liquide articulaire et dans la membrane synoviale. La concentration atteinte dans le liquide articulaire était identique à celle obtenue dans le sérum. La demi-vie biologique dans le liquide articulaire était d'environ 3 heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Augmentation locale de la fibrinolyse quand le diagnostic indique une hyperfibrinolyse comme dans le cas d'extraction dentaire chez des patients atteints de coagulopathies (en association avec un facteur antihémostatique).

CONTRE-INDICATIONS :

Les patients ayant des antécédents ou un risque de thrombose ne doivent pas recevoir d'acide tranexamique, sauf s'ils peuvent recevoir en même temps un traitement anticoagulant. La préparation ne doit pas être administrée à des patients ayant des troubles acquis de la vision des couleurs. Si les troubles de la vision apparaissent pendant le traitement, l'administration de la préparation doit être interrompue.

Patients ayant une maladie thromboembolique active, telle qu'une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire et une thrombose cérébrale.

Patients ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne : une expérience clinique limitée montre que la réduction du risque de récurrence du saignement est contrebalancée par une augmentation du taux d'ischémie cérébrale.

Hématurie (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Hypersensibilité à l'acide tranexamique ou à l'un des ingrédients.

MISES EN GARDE

Des troubles de la vision, notamment une gêne visuelle, une vision floue, ou une altération de la vision des couleurs, ont été décrits avec l'acide tranexamique. Un contrôle ophtalmique est conseillé pour les patients qui doivent prendre de l'acide tranexamique pendant plusieurs semaines (acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'œil, champ visuel, etc.), si possible avant le début du traitement, puis régulièrement au cours des traitements.

Les patientes ayant des saignements menstruels irréguliers ne doivent pas utiliser d'acide tranexamique tant que la cause de l'irrégularité n'a pas été déterminée.

Les patientes doivent consulter leur médecin si les saignements menstruels ne diminuent pas après trois cycles menstruels.

Si les saignements menstruels ne diminuent pas suffisamment avec l'acide tranexamique, il y a lieu d'envisager un autre traitement.

Des thromboses artérielles et veineuses ou une thromboembolie ont été décrites chez des patients traités par l'acide tranexamique. Les patients ayant un risque élevé de thrombose (événement thromboembolique antérieur et antécédents familiaux de maladie thromboembolique) ne doivent utiliser l'acide tranexamique que s'il y a une forte indication médicale et sous stricte supervision médicale.

Les patients atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) nécessitant un traitement par l'acide tranexamique doivent être étroitement suivis par un médecin ayant l'habitude de traiter cette affection.

Le traitement par l'acide tranexamique n'est pas indiqué en cas d'hématurie causée par une maladie du parenchyme rénal. Une précipitation intravasculaire de la fibrine a souvent lieu dans ces affections et elle pourrait aggraver la maladie. De plus, dans les cas d'hémorragie rénale massive, quelle qu'en soit la cause, un traitement antifibrinolytique expose au risque de rétention d'un caillot dans le bassinnet du rein.

Des convulsions ont été signalées en association avec un traitement par l'acide tranexamique.

Des cas de réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes, ont été signalés avec l'administration intraveineuse d'acide tranexamique; ces cas portent à croire à l'existence d'un lien de causalité.

Contraceptifs hormonaux : Les contraceptifs hormonaux combinés sont connus pour augmenter le risque de thromboembolie veineuse et de thromboses artérielles, telles qu'un accident vasculaire cérébral et un infarctus du myocarde. L'acide tranexamique étant un antifibrinolytique, l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale et d'acide tranexamique pourrait exacerber ce risque thrombotique.

Les femmes utilisant une contraception hormonale ne doivent prendre de l'acide tranexamique que si elles en ont un besoin médical majeur et que les avantages du traitement l'emporteront sur l'éventuelle augmentation du risque d'événement thrombotique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients prenant des anticoagulants (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Utilisation pendant la grossesse: L'innocuité de l'acide tranexamique au cours de la grossesse n'a pas encore été établie. Aucun effet nocif n'a été signalé.

Une femme ayant un saignement fibrinolytique au cours du quatrième mois de grossesse a été traitée par de l'acide tranexamique pendant un total de 64 jours. La dose totale était de 256 g. L'accouchement est survenu spontanément à la 30^e semaine de grossesse qui a été normale sur tous les autres plans. Le nourrisson était en bonne santé.

Dans un cas de menace de décollement placentaire qui avait été prévenu par l'administration d'acide tranexamique, la patiente avait déjà perdu deux enfants à cause d'un décollement placentaire. Un saignement est apparu au cours de la 26^e semaine de sa troisième grossesse, indiquant le décollement. Une protéolyse pathologique avec activation prédominante du système fibrinolytique a été mise en évidence. Environ 250 g d'acide tranexamique ont été administrés entre la 26^e et la 33^e semaine de grossesse, à la fois par voie intraveineuse et par voie orale. Le saignement a cessé et un enfant en bonne santé est né par césarienne.

L'acide tranexamique passe dans l'organisme du fœtus (Kullander et Nilsson, 1970). Après une injection IV de 10 mg/kg, la concentration peut atteindre une valeur d'environ 30 µg/mL de sérum fœtal. L'activité fibrinolytique est très forte chez les nouveau-nés. On ignore de façon certaine si une réduction de cette activité au cours des premières heures de vie est nocive. Kullander et Nilsson qui ont une grande expérience de l'acide tranexamique en rapport avec la naissance n'ont pas observé d'effets négatifs sur les nourrissons.

PRÉCAUTIONS

La prudence est requise en cas d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation, et en cas d'hématurie importante provenant des voies urinaires hautes, car des obstacles au passage de l'urine ont été observés (voir les sections POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

Les patients suivants doivent consulter leur médecin avant de commencer un traitement par l'acide tranexamique : patients obèses et diabétiques, ayant un syndrome de l'ovaire polykystique ou des antécédents familiaux chez un parent au premier degré de cancer de l'endomètre, femmes recevant des estrogènes ou du tamoxifène non compensés.

Femmes qui allaitent : L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel à une concentration qui n'est que le centième des taux sériques correspondants (Eriksson et coll., 1971). Les investigateurs sont d'avis que l'acide tranexamique peut être administré au cours de l'allaitement sans risque pour l'enfant.

Enfants: On ne dispose pas d'expérience clinique sur les ménorragies des enfants de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : L'acide tranexamique peut provoquer des étourdissements et peut, en conséquence, influencer la capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

Interactions Médicamenteuses

Aucune étude d'interaction de l'acide tranexamique avec d'autres médicaments n'a été menée. En raison de l'absence d'études d'interaction, un traitement simultané par des anticoagulants ne doit se dérouler que sous la stricte supervision d'un médecin expérimenté dans ce domaine.

Interactions médicamenteuses potentielles menant à un infarctus du myocarde après coadministration avec : contraceptifs hormonaux, hydrochlorothiazide, desmopressine, sulbactam-ampicilline, carbazochrome, ranitidine ou nitroglycérine.

L'acide tranexamique étant un antifibrinolytique, son utilisation concomitante avec une contraception hormonale peut exacerber le risque thrombotique déjà augmenté qui est associé aux contraceptifs hormonaux combinés (voir la section AVERTISSEMENTS).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Troubles digestifs : des symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) peuvent survenir mais disparaissent quand la posologie est abaissée.

Troubles du système nerveux : des cas isolés d'étourdissements ou de baisse de la tension artérielle ont été signalés.

Troubles du système immunitaire : une dermatose allergique a été décrite moins fréquemment.

Troubles oculaires: ils ont été observés dans le cadre des études expérimentales chez l'animal. Chez le chien, des modifications de la rétine ont été constatées après une administration prolongée de fortes doses d'acide tranexamique, ainsi que chez le chat, après administration par injection intraveineuse de 250 mg/kg de poids corporel par jour, pendant 14 jours. Ces modifications n'ont pas été observées chez le rat après

administration de la dose maximum tolérée.

Aucune modification de la rétine n'a été décrite ou observée au cours des contrôles ophtalmiques de patients traités par acide tranexamique pendant plusieurs semaines ou mois.

Surveillance post-commercialisation

De rares cas d'événements indésirables ont été décrits avec l'utilisation de l'acide tranexamique :

Troubles vasculaires : événements thromboemboliques (infarctus aigu du myocarde, thrombose, thrombose artérielle d'un membre, thrombose carotidienne, infarctus cérébral, accident cérébrovasculaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose cérébrale, nécrose aiguë du cortex rénal, obstruction de l'artère centrale de la rétine et de la veine rétinienne). Une hypotension peut survenir après une injection rapide.

Troubles oculaires : altération de la vision, vision floue ou altération de la vision des couleurs (chromatopsie).

Troubles du système nerveux: étourdissements et crises convulsives.

Troubles du système immunitaire: Des cas de réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes, ont été signalés avec l'administration intraveineuse d'acide tranexamique; ces cas portent à croire à l'existence d'un lien de causalité.

SURDOSAGE

Il n'y a pas de cas connu de surdosage avec l'acide tranexamique chez l'homme. Les symptômes peuvent être : nausées, diarrhée, étourdissements, céphalées, crises convulsives, vomissements, symptômes orthostatiques et hypotension. Le traitement du surdosage comporterait le déclenchement de vomissements, un lavage gastrique, l'absorption de charbon et un traitement symptomatique. Maintenir une diurèse suffisante.

On a observé une légère intoxication après l'administration d'une dose de 37 g d'acide tranexamique chez une personne âgée de dix-sept ans qui avait subi un lavage gastrique.

Contactez immédiatement votre centre antipoison régional pour la prise en charge d'une surdose suspectée de médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chirurgie dentaire chez des patients ayant une coagulopathie : du Facteur VIII et du

facteur IX de même que 10 mg/kg d'acide tranexamique injectable en IVD doivent être administrés 2 heures avant l'intervention. Après l'intervention, des comprimés d'acide tranexamique (25 mg/kg) sont administrés par voie orale 3 à 4 fois par jour pendant 6 à 8 jours et le patient n'a généralement besoin d'aucun autre traitement de substitution.

Administration : L'acide tranexamique injectable est destiné à une administration par voie intraveineuse (injection intraveineuse et perfusion). L'acide tranexamique injectable doit être administré en injection IVD lente sur une période d'au moins 5 minutes. La vitesse recommandée de perfusion du bolus est de 50 mg/min. Pour administrer 50 mg/min directement au patient par injection intraveineuse, il faut administrer 0,5 mL/min d'acide tranexamique injectable non dilué (100 mg/mL) en injection intraveineuse lente. Pour administrer 50 mg/min sous forme de perfusion, des perfusions diluées à 1 % d'acide tranexamique (c.-à-d., 1 g dans 100 mL ou 10 mg/mL) peuvent être administrées à raison de 5 mL/min ou des solutions d'acide tranexamique diluées à 2 % peuvent être administrées à raison de 2,5 mL/min.

Pour une perfusion intraveineuse, l'acide tranexamique injectable est compatible et stable pendant 24 heures avec :

- des solutions d'électrolytes (p. ex. une solution de NaCl à 0,9 %)
- des solutions d'hydrates de carbone (p. ex., une solution de glucose à 5 %)
- des solutions d'acides aminés et
- de dextran

De l'héparine peut être ajoutée à l'acide tranexamique injectable. L'acide tranexamique injectable ne doit pas être mélangé avec du sang et des solutions pour perfusion contenant de la pénicilline.

Préparation de la solution IV :

Dilution pour perfusion intraveineuse continue :

Acide tranexamique injectable	Volume de solution IV compatible	Volume final	Concentration finale
1 mL	50 mL	51 mL	2 mg/mL

le volume requis d'acide tranexamique injectable peut être ajouté à la solution choisie pour perfusion afin d'obtenir les concentrations finales de 1 ou 2 g dans 100 mL (10 ou 20 mg/mL, 1 % ou 2 %). Une solution avec un volume final de 100 mL serait préparée tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous :

Préparation des solutions pour perfusion	Solution à 1 % (10 mg/mL)	Solution à 2 % (20 mg/mL)
Acide tranexamique (g)	1 g	2 g
Diluants compatibles*	qsp 100 mL	qsp 100 mL

*Voir ci-dessus la liste des diluants compatibles.

Note : **1 g d'acide tranexamique** est obtenu avec 1 flacon ou ampoule de 10 mL;
2 g d'acide tranexamique sont obtenus avec 2 flacons ou ampoule de 10 mL

Un exemple de préparation et d'administration d'une solution pour perfusion intraveineuse est résumé dans le tableau ci-dessous :

Vitesses de perfusion pour les solutions diluées et non diluées d'acide tranexamique				
	Poids (kg)	Bolus (50 mg/min)		
		Solution non diluée (100 mg/mL)	Solution diluée	
			1 % (10 mg/mL)	2 % (20 mg/mL)
Vitesse de perfusion	-	0,5 mL/min	5 mL/min	2,5 mL/min
Exemple d'un patient dont la dose est de 10 mg/kg	70	7 mL (14 min)	70 mL (14 min)	35 mL (14 min)

Le mélange doit être utilisé immédiatement après sa préparation. Si nécessaire, le mélange doit être conservé à des températures variant de 2 à 8 °C pendant un maximum de 24 heures. Tout mélange n'ayant pas été utilisé dans les 24 heures de sa préparation doit être éliminé.

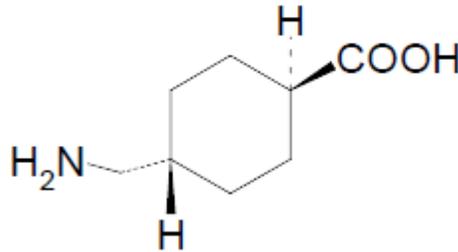
Les flacons et ampoules d'acide tranexamique injectable sont stériles. L'acide tranexamique injectable est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé doit être éliminé. Comme avec tous les médicaments à usage parentéral, l'acide tranexamique injectable doit être examiné visuellement (transparence, présence de particules, changement de couleur et fuite) avant l'administration, chaque fois que la solution et son contenant le permettent.

Patients ayant une atteinte de la fonction rénale : Chez les patients ayant une concentration de la créatinine sérique comprise entre 120 et 250 µmol/L, 10 mg IVD d'acide tranexamique par kg de poids corporel, deux fois par jour. Pour des taux de créatine sérique compris entre 250 et 500 µmol/L, la posologie doit être de 10 mg IVD par kg de poids corporel à intervalles de 24 heures et pour des taux de créatinine sérique de 500 µmol/L ou plus, la même dose doit être administrée avec des intervalles de 48 heures entre les administrations.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	Acide tranexamique
Nom chimique	acide trans-4 (aminométhyl) cyclohexanecarboxylique
Formule moléculaire et masse moléculaire	$C_8H_{15}NO_2$; 157,2 g/mol
Formule développée	



Propriétés physicochimiques

Poudre cristalline blanche inodore ou quasi inodore.
L'acide tranexamique se dissout librement dans de l'eau
et de l'acide acétique glacial; très légèrement soluble
dans l'éthanol; pratiquement insoluble dans l'alcool,
l'acétone et l'éther.
pH : Entre 7,0 et 8,0.
Point de fusion : entre 184 °C et 187 °C

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque millilitre d'acide tranexamique injectable comprend : acide tranexamique 100 mg
et eau ppi.

Acide tranexamique injectable, 100 mg/mL ne contient pas d'agent de conservation et
est disponible en :

- flacon de 10 mL à usage unique, en boîtes de 10.
- ampoule de 10 mL à usage unique, en boîtes de 10.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Éliminer la partie non utilisée. Garder à l'abri de la
lumière.

BOUCHON SANS LATEX : Le bouchon de flacon ne contient pas de caoutchouc naturel
sec.

PHARMACOLOGIE

La concentration plasmatique thérapeutique de l'acide tranexamique est de 5 à 15 mg/L. L'interaction fonctionnelle entre le plasminogène et l'activateur tissulaire, situé principalement sur la fibrine, est rendue impossible par la dissociation du complexe formé entre la fibrine et les sites de liaison spécifiques du substrat sur le plasminogène. Un effet potentialisateur sur les inhibiteurs potentiels semble également contribuer à l'action clinique au cours du traitement antifibrinolytique.

Action antifibrinolytique *in vivo* : Trente minutes après avoir produit des états hyperfibrinolytiques chez des lapins par injection de streptokinase, la fibrinolyse a été immédiatement arrêtée par l'injection intraveineuse d'une dose de 30 mg/kg d'acide tranexamique, comparativement à une dose 3 à 10 fois plus élevée de 100 à 300 mg/kg d'acide ϵ -amino caproïque (AEAC) nécessaire pour obtenir des effets comparables.

Chez les chiens, on constate une diminution immédiate de 40 % de l'excrétion d'urokinase urinaire pour une dose orale totale de 55 mg/kg d'acide tranexamique mélangés à la nourriture.

Une dose intraveineuse de 50 mg/kg d'acide tranexamique diminue la fibrinolyse pulmonaire chez le rat. Une inhibition maximum est survenue 5 à 15 minutes après l'injection de 600 mg/kg et l'effet a duré 8 heures.

Influence sur les autres mécanismes enzymatiques : L'acide tranexamique (5×10^{-2} M) inhibe de façon compétitive l'activation du trypsinogène par l'entérokinase et inhibe de façon non compétitive l'activité protéolytique de la trypsine à des concentrations 4 fois supérieures (p. ex., Dubber et coll., 1965. Dubber et coll., 1965). Alors que l'acide aminocaproïque inhibe modérément la trypsine (40 %), la kallicréine urinaire (30 %) et la kallicréine pancréatique (60 %), l'acide tranexamique n'a que peu d'effets (< 10 %) sur ces différents enzymes.

Un effet encore plus faible est exercé sur la thrombine (7×10^{-3} M, 100 mg/L; Andersson et coll., 1965). L'acide tranexamique (7×10^{-2} M) ajouté à du sang n'a aucune influence sur la numération plaquettaire, le temps de coagulation, le temps de prothrombine en 1 étape et le temps de recalcification. Les concentrations plasmatiques de facteurs anti-hémophiliques, facteur IX, prothrombine, facteur VII, facteur V et fibrinogène restent également inchangés *in vitro*.

L'acide tranexamique (7×10^{-3} M, 1 g/L) ne provoque pas l'agrégation des plaquettes *in vitro*. Au contraire, *in vivo* (chiens), il a été montré qu'une dose de 30 mg/kg IV entraînait une baisse de l'agrégabilité induite par l'ADP et un effet stabilisant sur l'adhésion à des billes de verre pendant 24 heures après l'administration (Jong, 1974).

L'activité de la chymotrypsine n'est pas modifiée par les antifibrinolytiques de synthèse et une inhibition de l'action de la pepsine n'est observée qu'à fortes concentrations (6×10^{-3} M). La dégradation de la bradykinine dans le plasma humain n'est pas inhibée de

façon significative à 10^{-2} M.

Interaction avec l'appareil cardiovasculaire : De l'acide tranexamique administré en perfusion IV à des chats anesthésiés à des doses de 0,4 à 2 mg/kg/min pendant 60 minutes et en IM à des lapins, chats et chiens à des doses de 170 mg/kg n'ont pas entraîné de modifications significatives de la pression artérielle, de la respiration et de l'ECG (Marmo et coll., 1973).

Le mécanisme de l'effet cardiovasculaire de l'acide tranexamique est moins bien compris que celui de l'acide ϵ -amino caproïque qui semble produire un effet sympathomimétique indirect. Par rapport à son effet thérapeutique, l'acide tranexamique a une action environ 10 fois moins puissante que l'AEAC sur la pression artérielle. Les doses seuils nécessaires pour provoquer une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont de 50 à 100 mg/kg pour l'acide tranexamique et de 30 à 50 mg/kg pour l'AEAC chez des chats anesthésiés.

TOXICITÉ

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë de l'acide tranexamique a été étudiée sur 24 heures et 7 jours chez des souris et des rats, et sur 24 heures, 48 heures et 7 jours chez des lapins, après administration par voies intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et orale. Dans une quatrième étude, la mortalité a été examinée 72 heures après administration intraveineuse, orale et sous-cutanée. Les doses létales par voie orale dépassent 5 à 10 g/kg de poids corporel pour toutes les espèces étudiées et les valeurs de la DL50 après injection intraveineuse étaient d'environ 1 à 1,5 g/kg de poids corporel chez les souris, les rats et les chiens.

Toxicité subaiguë : Au cours de six études de toxicité subaiguë, des doses quotidiennes d'acide tranexamique ont été administrées : par voie orale à des rats (1 à 5 g/kg pendant 10 semaines) et des chiens (100 à 500 mg/kg pendant 4 mois); par voie intraveineuse chez des chiens (20 à 500 mg/kg pendant 1 mois et 1 g/kg pendant 3 jours) et à des lapins (60 à 180 mg/kg pendant 13 jours); et par voie intrapéritonéale à des rats (0 à 1000 mg/kg pendant 2 semaines). Des vomissements liés à la dose, des selles molles ou de la diarrhée, et une diminution de la prise de poids ont été les seules constatations observées, induites par le médicament, dans les études par voie orale et intrapéritonéale.

Dans l'administration par voie intraveineuse à des lapins, la seule constatation clinique a été une tachypnée dose-dépendante.

Dans l'étude intraveineuse à court terme (3 jours), un chien a fréquemment vomi au cours de la première perfusion, puis a eu des convulsions à la fin de la perfusion et est mort. À l'autopsie, ce chien avait une petite hémorragie dans le cœur; l'examen histologique a montré la présence de pétéchies cardiaques.

Dans l'étude intraveineuse d'une durée d'un (1) mois chez des chiens ayant reçu 20, 100

ou 500 mg/kg/jour (Balazs et Porpora, 1969, Ohtake et Kepenis, 1969), des vomissements et une salivation sont survenus pour les deux doses les plus élevées. Au microscope, une thromboembolie a été retrouvée chez un chien recevant la dose intermédiaire et chez un chien du groupe recevant la dose la plus élevée. Ce dernier chien avait également deux thrombophlébites au niveau de la vessie. Aucune hémorragie cardiaque n'a été trouvée.

Toxicité chronique : Dans huit études de toxicité chronique, de l'acide tranexamique a été administré : par voie orale à des rats (0 à 4000 mg/kg/jour pendant 1 an), à des chiens (200 à 1600 mg/kg/jour et 800 à 1200 mg/kg/jour pendant 1 an); dans l'alimentation de rats (0 % à 4,8 % pendant 22 mois et 0 % à 5 % pendant 19 mois) et à des rats et souris (4,8 % pendant 20 mois); par voie sous-cutanée à des souris (0,8 à 1,5 mg en injection unique observée pendant 1 an) et par voie sous-cutanée (0 à 3,5 g/kg/semaine) ou par voie orale (0 à 10 g/kg/semaine) à des rats pendant 2 ans.

Aux doses extrêmement élevées de 2 x 400 mg/kg/jour avec des pics plasmatiques d'environ 200 mg/L dans les études de toxicité chronique chez les chiens, une atrophie de la rétine antérieure (marge des procès ciliaires) et de la rétine postérieure (autour du disque optique) a été observée.

Les modifications atrophiques de la rétine étaient semblables à celles observées au cours du vieillissement chez le chien et chez l'homme. Chez l'homme, les taux plasmatiques maximums se situent dans une plage de 10 à 20 mg/L après une dose thérapeutique orale d'environ 30 mg/kg de poids corporel. Des modifications semblables se sont produites avec des perfusions intraveineuses quotidiennes de fortes doses d'acide tranexamique chez des chiens et des chats.

Les lésions oculaires n'ont pas été trouvées dans l'étude d'alimentation à long terme (étude de carcinogénicité) menée sur des rats.

Dans une des études de cancérogénicité au cours de laquelle des rats ont reçu de l'acide tranexamique à fortes doses, une hyperplasie biliaire, un cholangiome et un adénocarcinome du foie ont été retrouvés.

Ces constatations n'ont pas été reproduites dans un certain nombre d'études ultérieures de carcinogénicité. Une augmentation de l'incidence de la leucémie, bien que non statistiquement significative, a été constatée dans une étude sur des souris ayant reçu de l'acide tranexamique à 4,8 % pendant 20 mois. Dans d'autres études, la fréquence et l'aspect histologique des tumeurs observées ont été similaires dans les groupes de tests et dans les groupes contrôles non traités.

RÉFÉRENCES

1. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972; 192: 293-298.
2. Bramsen T. Traumatic hyphaema treated with the antifibrinolytic drug tranexamic acid. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 250-256.
3. Bramsen T. Traumatic hyphaema treated with the antifibrinolytic drug tranexamic acid. II. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 616-620.
4. Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thompson C, Prentice DRM, McNicol DP, Douglas AS. Tranexamic acid in control of hemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* 1972; 2 : 311-313.
5. Jerndal T, Friesen M. Tranexamic acid (AMCA) and late hyphaema. A double-blind study in cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 417-429.
6. Landin L-E, Weiner E. Late bleeding after conization. The effect of tranexamic acid (Cyklokapron). *Opusc Med* 1975; 20: 280-284.
7. Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia with an antifibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA). A double-blind investigation. *Acta Obstet Gynecol* 1967; 46: 572-580.
8. Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 713-720.
9. Petruson B. A double-blind study to evaluate the effect on epistaxis with oral administration of the antifibrinolytic drug tranexamic acid (Cyklokapron). *Acta Oto-Laryngol* 1974; Suppl. 317: 57-61.
10. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J. Med* 1972; 287: 452-454.
11. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Acide tranexamique: Pre-operative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic oedema. *J. Allerg Clin Immunol* 1977; 60: 38-40.
12. Tavenner RWH. Use of tranexamic acid in control of hæmorrhage after extraction of teeth in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* 1972; 2 : 314-315.
13. Pfizer Canada Inc. MONOGRAPHIE DU PRODUIT Cyklokapron. Num. de contrôle : 216111. Date de préparation : 10 septembre 2018.
14. Sandoz Canada Inc. Monographie du produit Acide tranexamique BP. Num. de contrôle 1866836 Date de révision : 23 octobre 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr ACIDE TRANEXAMIQUE INJECTABLE (Acide tranexamique)

Cette notice est la Partie III d'une « Monographie du produit » en trois parties publiée lorsque la vente de l'acide tranexamique injectable a été autorisée au Canada; elle est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur l'acide tranexamique injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Dans quels cas ce médicament est-il utilisé:

L'acide tranexamique injectable est un médicament sous ordonnance qui est utilisé pour prévenir ou réduire le saignement dans différentes maladies. Votre professionnel des soins de santé peut vous l'avoir prescrit pour l'une des raisons suivantes :

- Après une chirurgie mineure tel que l'extraction d'une dent chez des personnes souffrant de troubles héréditaires de la coagulation du sang (hémophiles).

Ce que fait ce médicament :

L'acide tranexamique injectable appartient à un groupe de médicaments appelés fibrinolytiques qui sont utilisés pour arrêter le saignement excessif après une opération ou pour aider le sang à coaguler. Quand vous saignez, votre corps fait des caillots dans le cadre de la guérison. Chez certaines personnes, ces caillots ne restent pas en place assez longtemps. Cela peut provoquer trop de saignements.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Acide tranexamique injectable :

- Si vous avez des antécédents ou un risque de caillots sanguins (épisode thromboembolique), notamment dans les jambes, les poumons, le cerveau ou les tissus entourant le cerveau.
- Si vous êtes allergique à l'acide tranexamique ou à l'un quelconque de ses ingrédients ou à des médicaments similaires.
- Si vous avez des troubles acquis de la vision des couleurs.
- S'il y a du sang dans votre urine ou un saignement quelconque en rapport avec les reins.

Quel est l'ingrédient actif:

Acide tranexamique.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux:

Eau pour préparations injectables.

Comment ce médicament est-il présenté :

Acide tranexamique injectable, 100 mg/mL est disponible en:

Acide tranexamique injectable

- flacon de 10 mL à usage unique, en boîtes de 10.
- ampoule de 10 mL à usage unique, en boîtes de 10.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Acide tranexamique injectable parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous avez une maladie rénale. Le médicament peut s'accumuler dans votre organisme. En conséquence, une dose plus faible pourrait vous être donnée.
- Vous avez un saignement provenant des voies urinaires hautes. Cela se voit par la présence de sang dans votre urine.
- Vous n'avez jamais eu de saignement incontrôlable (y compris des saignements menstruels irréguliers).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez votre enfant.
- Vous prenez « la pilule » (contraceptifs hormonaux) ou des anticoagulants (médicaments empêchant le sang de former un caillot facilement).
- Vous êtes traité(e) pour une coagulation intravasculaire disséminée. Acide tranexamique injectable ne vous sera administré que si votre médecin a demandé des tests sanguins pour s'assurer que le médicament vous convient; dans les autres cas, d'autres médicaments empêchant la formation de caillots pourraient être une meilleure option pour vous.
- Vous êtes obèse, diabétique, avez été informée que vous aviez un syndrome de l'ovaire polykystique, une de vos parentes proches a eu un cancer de l'endomètre, vous recevez un traitement par estrogènes ou du tamoxifène.

Dites à votre médecin ou pharmacien tous les médicaments sous ordonnance et sans ordonnance que vous prenez, y compris les remèdes naturels ou à base de plantes.

Acide tranexamique injectable n'est pas recommandé pour les enfants âgés de moins de 18 ans ayant des règles anormalement abondantes (hyperménorrhée).

Acide tranexamique injectable peut entraîner des troubles de votre vision des couleurs. Si vous devez être traité(e) pendant plusieurs semaines par Acide tranexamique injectable, il est préférable que vous ayez un examen des yeux (pour l'acuité visuelle, la vision des couleurs, le champ visuel, etc.) avant de commencer à prendre Acide tranexamique injectable et ensuite à intervalles réguliers. Si vous remarquez un changement quelconque de votre vision, en particulier dans la vision des couleurs, avisez votre médecin ou pharmacien immédiatement de façon à ce qu'ils puissent prendre les dispositions pour que vous arrêtiez sans danger la prise d'Acide tranexamique injectable.

Si vous prenez Acide tranexamique injectable pour des règles abondantes, vous devez surveiller l'abondance de vos règles. Si le saignement menstruel ne diminue pas après trois cycles, consultez votre médecin, car un autre traitement peut être nécessaire.

Si vous éprouvez des étourdissements, ne conduisez pas

de véhicule ou n'utilisez pas de machinerie.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sous ordonnance, les médicaments en vente libre ou les produits de santé naturels.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Acide tranexamique injectable sont, notamment :

- Tous les médicaments utilisés pour aider votre sang à coaguler.
- Les médicaments qui diminuent la formation de caillots sanguins (anticoagulants).
- Les traitements par anticoagulants doivent être étroitement supervisés par un médecin expérimenté dans ce domaine.
- Les produits de contrôle des naissances contenant des hormones, notamment la « Pilule ». La Pilule, prise en même temps qu'Acide tranexamique injectable peut augmenter le risque d'avoir un caillot sanguin, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.
- Hydrochlorothiazide, desmopressine, sulbactam-ampicilline, carbazochrome, ranitidine ou nitroglycérine. Ces médicaments pris en même temps qu'Acide tranexamique injectable peuvent aboutir à une crise cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Acide tranexamique injectable vous sera habituellement administré sous forme d'injection lente dans une veine, en bolus intraveineux (IV) d'une durée de 5 minutes ou en perfusion IV. Votre médecin décidera quelle est la meilleure dose pour vous, en fonction de votre poids.

Le médicament doit être inspecté visuellement pour s'assurer de sa transparence, de l'absence de particules en suspension, d'un changement de couleur ou d'une fuite, avant l'administration.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Acide tranexamique, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

En même temps que son action prévue, tout médicament peut provoquer des effets non désirés. Cependant, consultez rapidement votre médecin ou pharmacien si l'un des troubles suivants persiste ou devient gênant :

- Nausées.

Acide tranexamique injectable

- Vomissements.
- Diarrhée.

Si l'injection est administrée trop rapidement, vous pourriez vous sentir étourdi(e) en raison d'une baisse de la tension artérielle.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Contactez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement pour recevoir un traitement d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Réactions allergiques (éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer)		√
	Obstruction de l'artère centrale de la rétine et de la veine. Modification de votre vision (p. ex., modification de votre acuité visuelle et du champ visuel, et tout particulièrement altération de la vision des couleurs).		√
	Étourdissements		√
	Convulsions ou crises convulsives		√
	Douleur dans la poitrine ou dans vos jambes.		√
	Crise		√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Contactez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement pour recevoir un traitement d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
cardiaque (douleur thoracique)			
Caillots/thrombose veineuse profonde/thrombose artérielle d'une membre (rougeur, chaleur, enflure dans vos mains, jambes, chevilles ou pieds).		√	√
Infarctus cérébral/accident cérébrovasculaire/thrombose cérébrale (difficultés à parler, marcher, confusion soudaine, engourdissement ou faiblesse).		√	√
Nécrose aiguë du cortex rénal (difficultés à uriner)		√	√
Pression artérielle basse (peut survenir après une injection rapide). Les symptômes incluent des étourdissements, maux de tête et des vertiges (en		√	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Contactez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement pour recevoir un traitement d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
particulier si vous changez rapidement de position).			

Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. Pour tout effet inattendu pendant la prise d'Acide tranexamique pour injection, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Élimine la partie non utilisée. Garder à l'abri de la lumière.

PLUS D'INFORMATION

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la Monographie de produit complète du produit préparée pour les professionnels de santé en communiquant avec le commanditaire, Methapharm Inc., au :

1-800-287-7686

Ou en faisant la demande par écrit à l'adresse :

81 Sinclair Boulevard
Brantford, Ontario, Canada
N3S 7X6

Ou par courriel :
medinfo@methapharm.com

Cette notice a été préparée par Methapharm Inc.

Dernière révision : 15 octobre 2019