

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ERFA-TRANEXAMIC

Solution d'acide tranexamique à 100 mg/mL pour injection

Ph. Eur.

Agent antifibrinolytique



8250 boul. Décarie suite 110
Montréal, QC, Canada
H4P 2P5

Date de préparation: 29 août 2016

Date de révision :

Numéro de contrôle : 190744

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ERFA-TRANEXAMIC

Solution d'acide tranexamique à 100 mg/mL pour injection, Ph. Eur.

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antifibrinolytique

ACTION

L'acide tranexamique exerce un effet antifibrinolytique en inhibant par compétition l'activation du plasminogène en plasmine. C'est aussi un faible inhibiteur non compétitif de la plasmine. Ces propriétés permettent à l'acide tranexamique d'être utilisé cliniquement comme agent antifibrinolytique dans le traitement d'hémorragies fibrinolytiques systémiques ou locales. *In vitro*, son mécanisme d'action est similaire à celui de l'acide E aminocaproïque (AEAC), mais environ 10 fois plus puissant.

L'acide tranexamique se lie beaucoup plus fortement aux sites faibles et forts de la molécule de plasminogène que l'AEAC. Le rapport de fixation correspond à la différence de puissance des deux composés. La signification pharmacologique de la liaison à ces différents sites n'a pas encore été évaluée.

L'acide tranexamique ne se fixe pas à la sérum-albumine. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques semble négligeable comparé aux taux plasmatiques thérapeutiques de 5 à 10 mg/L et semble être entièrement expliqué par la fixation au plasminogène.

Les voies possibles de biotransformation sont l'acétylation ou la désamination suivie de l'oxydation ou de la réduction. À la suite d'une administration orale, approximativement 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. À la suite d'une administration intraveineuse de 10 mg par kg de poids corporel, 30 % du produit est excrété en une heure, 55 % en 3 heures et 90 % en 24 heures. À la suite d'une administration orale de 10 à 15 mg par kg de poids corporel, l'excrétion est de 1 % en une heure, 7 % en 3 heures et 39 % en 24 heures.

Une administration intraveineuse de 10 mg par kg de poids corporel donne des concentrations

plasmatiques de 18,3 µg, 9,6 µg et 5 µg par mL, une heure, trois heures et cinq heures après l'injection.

Lorsque le médicament est administré 36 à 48 heures avant une intervention chirurgicale en 4 doses de 10 à 20 mg par kg de poids corporel, une concentration active antifibrinolytique (10 µg/mL) d'acide tranexamique demeure jusqu'à 17 heures dans les tissus examinés, et jusqu'à 7 à 8 heures dans le sérum (Andersson et coll., 1968).

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

L'acide tranexamique se retrouve aussi dans le lait maternel durant la lactation, à des concentrations de 1/100 des taux sériques correspondants.

Après l'administration orale ou intraveineuse, l'acide tranexamique passe dans le sperme, et inhibe son activité fibrinolytique, sans toutefois affecter la motilité des spermatozoïdes (Liedholm, 1973).

La capacité que possède l'acide tranexamique de traverser la barrière hématoencéphalique a été démontrée lors de son administration à des patients présentant des ruptures d'anévrisme intracrânien.

L'acide tranexamique se répand rapidement dans le liquide articulaire et dans la membrane synoviale. La concentration retrouvée dans le liquide articulaire est la même que celle retrouvée dans le sérum. La demi-vie biologique dans le liquide articulaire était d'environ trois heures.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Fibrinolyse locale accrue lorsque le diagnostic indique une hyperfibrinolyse comme dans les cas d'une extraction dentaire chez les patients présentant des troubles de la coagulation (conjointement avec le facteur antihémophilique).

CONTRE-INDICATIONS

L'acide tranexamique ne doit pas être administré à des patients présentant des antécédents ou un risque de thrombose, à moins qu'un traitement aux anticoagulants puisse être administré simultanément. La préparation ne doit pas être administrée à des patients présentant des troubles de vision des couleurs acquis. Si le patient se plaint de troubles visuels durant le traitement, l'administration de la préparation doit être interrompue.

L'acide tranexamique ne doit pas être administré aux patients atteints de troubles thromboemboliques actifs, tels qu'une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou une thrombose cérébrale.

On ne doit pas administrer l'acide tranexamique aux patients qui souffrent d'hémorragies sous-arachnoïdiennes : l'expérience médicale limitée démontre que la diminution des risques de nouveaux saignements s'accompagne d'une augmentation du taux d'ischémie cérébrale.

Hématurie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

On n'administrera pas non plus l'acide tranexamique aux patients atteints d'une hypersensibilité à l'acide tranexamique ou à tout autre ingrédient de ce produit.

MISES EN GARDE

Des cas de troubles visuels, y compris de déficience visuelle, de vision floue et de perturbation de la perception des couleurs, ont été signalés en association avec l'acide tranexamique. Un examen ophtalmique (acuité visuelle, vision des couleurs, fond de l'œil, champ de vision, etc.) est recommandé chez les patients qui doivent être traités avec l'acide tranexamique durant plusieurs semaines, si possible avant de commencer le traitement, et à intervalles réguliers durant le traitement.

Les patientes qui ont des menstruations irrégulières ne devraient pas utiliser l'acide tranexamique avant d'avoir établi la cause de cette irrégularité.

Les patientes doivent consulter leur médecin si les saignements menstruels n'ont pas diminué après trois cycles menstruels.

Lorsque l'acide tranexamique ne parvient pas efficacement à réduire les saignements menstruels, on doit envisager un traitement de rechange.

Des cas de thrombose ou de thromboembolie veineuse ou artérielle ont été signalés chez des patients traités par l'acide tranexamique. Les patientes à risque élevé de thrombose (événement thromboembolique préalable et antécédents familiaux de troubles thromboemboliques) ne devraient utiliser l'acide tranexamique que s'il est fortement indiqué et sous étroite surveillance médicale.

Dans le cas des patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée (CID), qui doivent prendre l'acide tranexamique, la surveillance étroite d'un médecin qualifié dans le traitement de ce trouble est nécessaire.

Le traitement à l'acide tranexamique n'est pas indiqué dans l'hématurie due aux maladies du parenchyme rénal. Une précipitation intravasculaire de fibrine se produit fréquemment dans ces conditions et peut aggraver la maladie. De plus, dans les cas d'une hémorragie rénale massive de quelque cause que ce soit, le traitement antifibrinolytique peut causer la rétention d'un caillot dans le bassinnet du rein.

Des convulsions ont été signalées en lien avec le traitement par l'acide tranexamique.

Contraception hormonale : On sait que les contraceptifs hormonaux combinés accroissent le risque de thromboembolie veineuse, de même que le risque de thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). L'acide tranexamique étant un antifibrinolytique, il peut accroître ce risque encore davantage si on le prescrit à une femme qui prend déjà un contraceptif hormonal. Il ne faut donc le prescrire aux femmes qui prennent un contraceptif hormonal qu'en cas d'extrême nécessité et seulement si les bienfaits éventuels de l'acide tranexamique l'emportent sur l'augmentation du risque thrombotique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients prenant des anticoagulants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Femmes enceintes : L'innocuité de l'acide tranexamique durant la grossesse n'a pas encore été établie. Aucun effet nocif n'a été rapporté jusqu'à maintenant.

Une femme présentant une hémorragie fibrinolytique dans son quatrième mois de grossesse a été traitée avec l'acide tranexamique pendant une durée de 64 jours. La dose totale a été de 256 g. L'accouchement se fit spontanément durant la 30^e semaine de grossesse et fut normal à tous points de vue. Le bébé était en bonne santé.

Un autre cas révèle qu'une patiente qui avait déjà perdu deux enfants à la suite d'un décollement prématuré du placenta et qui était menacée d'une troisième fausse couche, fut traitée avec l'acide tranexamique. En effet, l'hémorragie se déclencha durant la 26^e semaine de sa troisième grossesse, indiquant un autre décollement du placenta. Le diagnostic révéla une protéolyse pathologique due à une activation prédominante du système fibrinolytique. Entre la 26^e et la 33^e semaine de grossesse, on lui administra environ 250 g d'acide tranexamique par voie intraveineuse et orale. L'hémorragie s'arrêta et elle accoucha, par césarienne, d'un bébé bien portant.

L'acide tranexamique passe dans le fœtus (Kullander et Nilsson, 1970). Une injection intraveineuse de 10 mg/kg peut mener à une concentration d'environ 30 µg/mL dans le sérum du fœtus. L'activité fibrinolytique est très élevée chez les nouveau-nés. Toutefois, nous ne savons pas d'une façon certaine si une réduction de cette activité durant les premières heures de vie est nuisible. Kullander et Nilsson, qui possèdent une vaste expérience avec l'utilisation de l'acide tranexamique dans les cas d'accouchement, n'ont observé aucun effet négatif chez le nourrisson.

PRÉCAUTIONS

Un soin particulier doit être pris dans les cas d'insuffisance rénale à cause d'un risque d'accumulation, d'une hématurie prononcée dans le haut appareil urinaire, car quelques cas isolés d'obstruction du passage ont été observés dans l'appareil urinaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients suivants doivent consulter leur médecin avant de commencer un traitement par l'acide tranexamique : patients obèses et diabétiques, patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ou des antécédents familiaux (parente du premier degré) de cancer de l'endomètre, femmes prenant un estrogène seul (sans progestatif) ou du tamoxifène.

Mères allaitant: L'acide tranexamique est sécrété dans le lait maternel à une concentration de 1/100 seulement des taux sériques correspondants (Eriksson et coll., 1971). Les investigateurs sont d'avis que l'acide tranexamique peut être administré aux mères qui allaitent sans risque pour l'enfant.

Enfants: On ne possède pas d'expérience clinique avec l'acide tranexamique chez les enfants ménorragiques de moins de 18 ans.

Conduite automobile et utilisation de machines: L'acide tranexamique peut causer des étourdissements et, par conséquent, avoir une influence sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

Interactions médicamenteuses

Les interactions entre l'acide tranexamique et d'autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune étude. En raison de l'absence d'études à ce sujet, le traitement simultané avec des anticoagulants se fera sous l'étroite surveillance d'un médecin qualifié dans ce domaine.

Interactions médicamenteuses possibles pouvant se solder par un infarctus du myocarde: contraceptifs hormonaux, hydrochlorothiazide, desmopressine, sulbactame-ampicilline, carbazochrome, ranitidine, nitroglycérine.

L'acide tranexamique étant un antifibrinolytique, il peut accroître le risque thrombotique associé à la contraception hormonale combinée (voir MISES EN GARDE).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Troubles gastro-intestinaux : Des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) peuvent se produire, mais disparaissent lorsque la dose est réduite.

Troubles du système nerveux : Des cas isolés d'étourdissements et d'hypotension artérielle ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire : On a signalé des cas moins fréquents de réactions allergiques cutanées.

Troubles oculaires : Dans les études expérimentales chez l'animal, il faut retenir que : chez le

chien, des fortes doses d'acide tranexamique administrées à long terme, et chez le chat, des injections intraveineuses de 250 mg/kg de poids corporel par jour durant 14 jours ont produit des changements rétinien. Chez le rat, de tels changements ne se sont pas produits après l'administration de la dose maximale tolérée.

Lors de l'examen ophtalmique, aucun changement rétinien n'a été rapporté ou observé chez les patients traités par l'acide tranexamique durant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Surveillance après la mise sur le marché : De rares cas de réactions indésirables ont été signalés avec l'administration d'acide tranexamique :

Troubles vasculaires : événements thromboemboliques (infarctus aigu du myocarde, thrombose, thrombose artérielle d'un membre, thrombose de la carotide, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose cérébrale, nécrose aiguë du cortex rénal et occlusion de l'artère et de la veine centrales de la rétine).

L'injection rapide d'acide tranexamique peut entraîner de l'hypotension artérielle.

Troubles oculaires : déficience visuelle, vision floue, perturbation de la perception des couleurs (chromatopsie).

Troubles du système nerveux : étourdissements et crises convulsives.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît aucun cas de surdosage par l'acide tranexamique chez l'humain. Les symptômes peuvent être des nausées, de la diarrhée, des étourdissements, des céphalées, des convulsions, des vomissements, des symptômes orthostatiques et de l'hypotension. Le traitement du surdosage consisterait à provoquer des vomissements, effectuer un lavage gastrique, administrer un traitement au charbon de bois et administrer un traitement symptomatique. On s'assurera que la diurèse est adéquate.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

En chirurgie dentaire chez les patients souffrant de coagulopathie: 2 heures avant l'intervention, le facteur VIII et le facteur IX doivent être administrés conjointement avec 10 mg d'ERFA-TRANEXAMIC par voie intraveineuse par kg de poids corporel. Après l'opération, des comprimés d'acide tranexamique sont habituellement donnés et le patient n'a généralement plus besoin de thérapie de remplacement supplémentaire.

Administration ERFA-TRANEXAMIC doit être administrée par voie intraveineuse (injection ou perfusion). Son administration doit se faire lentement pendant au moins 5 minutes. Le débit recommandé d'administration en bolus est de 50 mg/min. Pour administrer directement 50 mg/min de solution en injection, il faut administrer 0,5 mL/min d'ERFA-TRANEXAMIC non diluée (100 mg/mL) par injection intraveineuse lente. Pour administrer 50 mg/min en perfusion, on peut administrer des solutions diluées à 1 % d'acide tranexamique (c.-à-d. 1 g par 100 mL ou 10 mg/mL) à raison de 5 mL/min ou des solutions diluées à 2 % d'acide tranexamique à raison de 2,5 mL/min.

Pour une perfusion intraveineuse, ERFA-TRANEXAMIC pour injection peut être mélangé à :

- une solution d'électrolytes (p. ex., solution de chlorure de sodium à 0,9 %, solution de Ringer);
- une solution glucidique (p. ex., solution de glucose à 5 %);
- une solution d'acides aminés;
- une solution de dextran (p. ex., dextran 40).

On peut ajouter de l'héparine à ERFA-TRANEXAMIC. ERFA-TRANEXAMIC ne devrait pas être mélangée avec le sang et des solutions pour perfusion contenant de la pénicilline.

Le volume nécessaire d'ERFA-TRANEXAMIC peut être ajouté à une solution pour perfusion afin d'atteindre une concentration finale de 1 ou 2 g par 100 mL (10 ou 20 mg/mL, 1 % ou 2 %). Le tableau ci-dessous présente les proportions à employer pour obtenir un volume total de 100 mL :

Préparation de 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 plus haut pour connaître les diluants compatibles.

Remarque : On obtient **1 g d'acide tranexamique** à partir d'une fiole de 10 mL ou de 2 fioles de 5 mL.

On obtient **2 g d'acide tranexamique** à partir de 2 fioles de 10 mL ou de 4 fioles de 5 mL.

Le tableau suivant présente un exemple de préparation et d'administration d'une solution pour perfusion intraveineuse :

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

Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation. S'il y a lieu, le mélange doit être conservé réfrigéré entre 2 et 8°C pendant 24 heures au maximum. Si le mélange n'est pas utilisé dans les 24 heures suivant sa préparation, il faut le jeter.

Les fioles d'ERFA-TRANEXAMIC sont stériles. ERFA-TRANEXAMIC est destiné à un usage unique. Il faut jeter le produit non utilisé. Comme avec tout autre produit parentéral, il faut examiner ERFA-TRANEXAMIC avant de l'administrer, si le liquide et le contenant le permettent, afin de s'assurer de sa transparence et de l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur ou de fuite.

Patients avec une fonction rénale altérée : Chez les patients dont les concentrations sériques de créatine varient de 120 à 250 µmol/L, la dose recommandée est de 10 mg par voie intraveineuse d'acide tranexamique par kg de poids corporel 2 fois par jour; à des concentrations sériques de créatine de 250 à 500 µmol/L, la dose recommandée est de 10 mg par voie intraveineuse d'acide tranexamique par kg de poids corporel à un intervalle de 24 heures; à des concentrations sériques de créatine de 500 µmol/L ou plus, la même posologie peut être prescrite avec un intervalle de 48 heures entre les doses.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

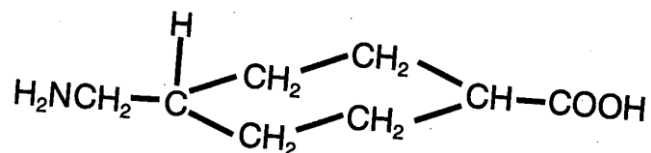
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Acide tranexamique

Dénomination commune internationale : Acide tranexamique

Dénomination chimique : Acide *trans*-4-(aminométhyl)cyclohexane-1-carboxylique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₈H₁₅NO₂

Masse moléculaire (g/mol): 157,2

Présentation : Poudre cristalline blanche inodore ou presque inodore

Solubilité : L'acide tranexamique est soluble dans l'eau.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL d'ERFA-TRANEXAMIC contient : acide tranexamique 100 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH, et eau pour injection.

pH : ERFA-TRANEXAMIC pour injection a un pH de 6,5 à 8.

ERFA-Tranexamic, 100 mg/mL, sans agent de conservation, est disponible en fioles à usage unique de 5 mL et 10 mL, boîtes de 10 et 50 mL, boîtes de 1.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30°C. Jeter toute portion inutilisée. Protéger de la lumière.

Conserver le mélange réfrigéré entre 2 et 8°C pendant 24 heures au maximum. Si le mélange n'est pas utilisé dans les 24 heures suivant sa préparation, il faut le jeter.

BOUCHON SANS LATEX : Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La concentration plasmatique thérapeutique d'acide tranexamique est de 5 à 15 mg/L. L'interaction fonctionnelle entre le plasminogène et l'activateur tissulaire, localisée principalement sur la fibrine, est empêchée par la dissociation du complexe entre la fibrine et les sites de liaison spécifiques du substrat sur le plasminogène. Un effet potentialisateur sur les inhibiteurs naturels semble aussi contribuer à l'effet clinique durant la thérapie antifibrinolytique.

Effet antifibrinolytique *in vivo* :

Trente minutes après avoir produit des états hyperfibrinolytiques chez des lapins par une injection de streptokinase, on a immédiatement arrêté la fibrinolyse par une injection intraveineuse de 30 mg/kg d'acide tranexamique, comparativement à une dose de 3 à 10 fois plus élevée de 100 à 300 mg/kg d'acide E aminocaproïque nécessaire pour obtenir des effets comparables.

Chez les chiens, une baisse immédiate de 40 % dans l'excrétion d'urokinase urinaire s'est produite à la suite d'une dose orale de 55 mg/kg d'acide tranexamique ajoutée à leur ration.

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

Influence sur d'autres mécanismes enzymatiques :

L'acide tranexamique (5×10^{-2} M) inhibe compétitivement l'activation de la trypsinogène par l'entérokinase, et inhibe non compétitivement l'activité protéolytique de la trypsine à une concentration 4 fois supérieure (p. ex., Dubber et coll., 1965). Alors que l'acide aminocaproïque inhibe modérément la trypsine (40 %), la kallikréine urinaire (30 %) et la kallikréine pancréatique (60 %), l'acide tranexamique a peu d'effet (moins de 10 %) sur chacun de ces 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 au sang, n'a pas d'influence sur la numération des plaquettes, sur le temps de coagulation, sur la méthode de Quick, ou sur le temps de Howell. Les taux plasmatiques du facteur AH, du facteur IX, de la prothrombine, du facteur VII, du facteur V et de la fibrinogène demeurent inchangés *in vitro*.

L'acide tranexamique (7×10^{-3} M, 1 g/L) n'augmente pas l'agrégation plaquettaire chez l'humain *in vitro*. Au contraire, *in vivo* chez le chien, une dose de 30 mg/kg IV a démontré une diminution de l'agrégabilité induite par l'ADP et un effet stabilisateur sur l'adhésivité aux billes de verre (test de rétention des plaquettes) durant 24 heures après l'administration (Jong, 1974). L'activité de la chymotrypsine n'est pas diminuée par l'action des antifibrinolytiques synthétiques, et une inhibition de l'action de la pepsine est observée seulement à hautes concentrations, 6×10^{-3} M. La dégradation de la bradykinine dans le plasma humain n'est pas inhibée significativement à 10^{-2} M.

Interaction avec le système cardiovasculaire :

L'acide tranexamique administré par perfusion IV, chez le chat anesthésié, à raison de 0,4 à 2 mg/kg/min durant 60 minutes, et administré par voie IM chez le lapin, le chat et le chien à raison de 170 mg/kg, ne produit pas de changement significatif de la pression artérielle, de la respiration ou de l'ECG (Marmo et coll., 1973).

Le mécanisme d'action de l'acide tranexamique sur le système cardiovasculaire est moins évident que celui de l'acide E aminocaproïque qui semble produire un effet sympathomimétique indirect. En relation avec son effet thérapeutique, l'acide tranexamique exerce un effet 10 fois moins puissant que celui de l'acide E aminocaproïque sur la pression artérielle. Les doses-seuil pour augmenter la pression artérielle et le pouls chez les chats anesthésiés sont de 50 à 100 mg/kg pour l'acide tranexamique, et de 30 à 50 mg/kg pour l'acide E aminocaproïque.

TOXICITÉ

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë de l'acide tranexamique a été étudiée durant 24 heures et 7 jours chez les souris et les rats, et pendant 24 heures, 48 heures et 7 jours chez les lapins, suite à des administrations intraveineuses, intrapéritonéales, sous-cutanées et orales. Dans une quatrième étude, le taux de mortalité a été examiné 72 heures après une administration intraveineuse, orale et sous-cutanée. Les doses orales mortelles dépassent 5 à 10 g/kg de poids corporel chez toutes les espèces étudiées, et les valeurs de la DL₅₀ après une injection intraveineuse ont été d'environ 1 à 1,5 g/kg de poids corporel chez les souris, les rats et les chiens.

Toxicité subaiguë : Dans six études de toxicité subaiguë, des doses quotidiennes d'acide tranexamique furent administrées : par voie orale à des rats (1 à 5 g/kg durant 10 semaines) et à des chiens (100 à 500 mg/kg durant 4 mois); par voie intraveineuse à des chiens (20 à 500 mg/kg durant 1 mois et 1 g/kg durant 3 jours) et à des lapins (60 à 180 mg/kg durant 13 jours); par voie intrapéritonéale à des rats (0 à 1000 mg/kg pendant 2 semaines). Les seuls effets secondaires observés dans les études orales et intrapéritonéales, proportionnellement aux doses administrées, étaient des vomissements, des selles molles ou de la diarrhée, et une diminution du gain de poids.

Chez les lapins, le seul effet clinique retenu suite à l'administration intraveineuse a été de la tachypnée proportionnelle aux doses reçues.

L'étude à court terme (3 jours) de l'administration IV a révélé qu'un chien a vomi fréquemment durant la première perfusion, et à la fin de la perfusion, il est tombé en convulsion et il est mort. L'autopsie a démontré que ce chien avait fait une légère hémorragie cardiaque et l'examen histologique a révélé des pétéchies au coeur.

Dans l'étude d'un mois, les chiens ayant reçu une injection IV de 20, 100 ou 500 mg/kg/jour (Balazs & Porpora, 1969, Ohtake & Kepenis, 1969) ont présenté des vomissements et du ptyalisme aux deux doses les plus élevées. L'étude microscopique a révélé une thromboembolie

pulmonaire chez un chien du groupe ayant reçu la dose intermédiaire, et chez un autre ayant reçu la dose plus élevée. Ce dernier chien avait également deux thrombophlébites dans la vessie. Aucune hémorragie cardiaque n'a été notée.

Toxicité chronique :

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

À des niveaux de dosage extrêmement élevés de 2 x 400 mg/kg/jour et à des concentrations plasmatiques maximales d'environ 200 mg par litre, des études de toxicité chronique par voie orale chez les chiens ont démontré une atrophie de la rétine antérieure (ora cilinaria retinae) et postérieure (autour du disque optique).

Les changements atrophiques de la rétine se sont avérés semblables à ceux observés chez l'homme et les chiens en sénescence. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales varient de 10 à 20 mg par litre à la suite d'une dose orale thérapeutique d'environ 30 mg par kg de poids corporel. Des changements similaires se sont produits chez des chiens et des chats à la suite d'une perfusion IV quotidienne élevée d'acide tranexamique.

L'étude à vie de l'addition au régime alimentaire de rats (étude de carcinogénicité) n'a démontré aucune lésion aux yeux.

Dans l'une des études de carcinogénicité dans laquelle de fortes doses d'acide tranexamique ont été administrées à des rats, l'hyperplasie biliaire, le cholangiome et l'adénome du foie furent rapportés.

Ces observations ne se sont pas répétées dans un certain nombre d'études subséquentes sur l'action carcinogène. Une augmentation d'incidence des leucémies (bien que statistiquement insignifiante) a été rapportée dans une étude sur des souris ayant reçu 4,8 % d'acide tranexamique durant 20 mois. Dans d'autres études, la fréquence et l'apparence histologique des tumeurs examinées étaient similaires dans les groupes d'animaux traités et 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. Tranexamic acid: 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 de produit: Cyklokapron. Numéro de contrôle : 185812. Date de préparation : 22 février 2016.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr ERFA-TRANEXAMIC
(acide tranexamique)**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ERFA-TRANEXAMIC pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ERFA-TRANEXAMIC. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ERFA-TRANEXAMIC est un médicament d'ordonnance employé pour prévenir ou réduire les hémorragies associées à différentes affections. ERFA-TRANEXAMIC peut vous avoir été prescrit pour l'une des raisons suivantes :

- Après une chirurgie mineure (p. ex., une extraction dentaire) chez les personnes présentant des troubles héréditaires de la coagulation sanguine (hémophilie).

Les effets de ce médicament :

ERFA-TRANEXAMIC appartient à une catégorie de médicaments appelés agents antifibrinolytiques, qui sont employés pour arrêter les saignements excessifs après une intervention chirurgicale ou pour aider à la coagulation du sang. Lorsqu'on saigne, l'organisme forme des caillots comme mécanisme de guérison. Chez certaines personnes, les caillots ne restent pas en place assez longtemps, ce qui peut causer des saignements excessifs.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ERFA-TRANEXAMIC si:

- vous avez des antécédents de caillots sanguins ou êtes exposés à un risque de formation de caillots sanguins (thromboembolie), particulièrement dans les jambes, les poumons et les tissus qui entourent le cerveau;
- vous êtes allergique à l'acide tranexamique, à tout autre ingrédient de ce produit ou à des médicaments semblables à celui-ci;
- vous avez acquis des troubles de vision des couleurs;
- vous avez du sang dans votre urine ou vous présentez des saignements de provenance rénale.

L'ingrédient médicamenteux est : Acide tranexamique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

ERFA-TRANEXAMIC solution pour injection, Ph. Eur., 100 mg/mL, est disponible en fioles à usage unique de 5 mL et de 10 mL, boîtes de 10 ainsi qu'en format de 50 mL, boîtes d'une fiole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ERFA-TRANEXAMIC informez-en votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une maladie du rein; comme le médicament peut s'accumuler dans votre organisme, il se peut qu'on vous prescrive une dose plus faible;
- vous avez des saignements provenant du haut de l'appareil urinaire qui se retrouveront dans votre urine;
- vous avez déjà eu des hémorragies non maîtrisables (y compris des menstruations irrégulières);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous prenez « la pilule » (contraceptif hormonal) ou un anticoagulant (médicament qui empêche le sang de trop se coaguler);
- vous êtes traité pour une coagulation intravasculaire disséminée; vous recevrez ERFA-TRANEXAMIC seulement si votre médecin vous a fait passer des tests sanguins pour vérifier si ce médicament vous convient – si ce n'est pas le cas, il se peut qu'un autre agent antiplaquettaire soit mieux indiqué pour vous;
- vous êtes obèse, diabétique, avez reçu un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, avez des antécédents familiaux de cancer de l'endomètre, êtes sous œstrogénothérapie ou prenez du tamoxifène.

Vous devez informer votre médecin des médicaments d'ordonnance, des médicaments en vente libre et des produits naturels ou à base d'herbes médicinales que vous prenez.

L'emploi d'ERFA-TRANEXAMIC n'est pas recommandé chez les adolescentes de moins de 18 ans qui ont un flux menstruel anormalement abondant (hyperménorrhée).

ERFA-TRANEXAMIC peut perturber la perception des couleurs. Si vous devez être traité par ERFA-TRANEXAMIC durant plusieurs semaines, un examen ophtalmique (acuité visuelle, vision des couleurs, champ de vision, etc.) est recommandé avant de commencer le traitement, et à intervalles réguliers durant le traitement. Si vous constatez un changement dans votre vision, particulièrement en ce qui a trait à la perception des couleurs, communiquez sans attendre avec votre médecin ou votre pharmacien afin qu'il vous donne des directives précises pour arrêter le traitement en toute sécurité.

Si vous prenez ERFA-TRANEXAMIC pour la prise en charge de règles abondantes, vous devez surveiller votre flux menstruel. Si les saignements menstruels n'ont pas diminué après trois cycles menstruels, consulter votre médecin pour qu'il envisage un traitement de recharge.

Si vous éprouvez des étourdissements, ne prenez pas le volant et ne manœuvrez pas de machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, informez-en votre médecin ou votre pharmacien, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou en vente libre, ou encore de produits naturels.

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ERFA-TRANEXAMIC:

- tous les médicaments qui favorisent la coagulation du sang;
- médicaments qui réduisent la formation de caillots (anticoagulants); le traitement simultané avec des anticoagulants doit se faire sous l'étroite surveillance d'un médecin qualifié dans ce domaine;
- contraceptifs qui contiennent des hormones, comme la pilule anticonceptionnelle – le fait de prendre la pilule en même temps qu'ERFA-TRANEXAMIC peut accroître le risque de formation de caillots, d'accident vasculaire cérébral et de crise cardiaque;
- l'hydrochlorothiazide, la desmopressine, la sulbactame- ampicilline, le carbazochrome, la ranitidine et la nitroglycérine; la prise de ces médicaments avec ERFA-TRANEXAMIC peut provoquer une crise cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ERFA-TRANEXAMIC est habituellement administré lentement par voie intraveineuse en bolus pendant au moins 5 minutes ou par perfusion intraveineuse. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient en fonction de votre poids.

Il faut examiner la solution avant de l'administrer afin de s'assurer de sa transparence et de l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur ou de fuite.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de l'action recherchée, tout médicament peut causer des effets indésirables. Toutefois, consultez sans tarder votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets suivants persiste ou devient inconfortable :

- Nausées (envie de vomir).
- Vomissements.
- Diarrhée.

Si la solution est injectée trop rapidement, il se peut que vous vous sentiez étourdi en raison d'une baisse de tension artérielle.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques (éruptions cutanées)		<input type="checkbox"/>
	Occlusion de l'artère et de la veine centrales de la rétine. Changements liés à la vision (p. ex., changement de l'acuité visuelle ou du champ de vision et, surtout, changement dans la perception des couleurs)		<input type="checkbox"/>
	Étourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Crises épileptiques ou convulsions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Douleur à la poitrine ou aux jambes	<input type="checkbox"/>	
	Crise cardiaque (douleur à la poitrine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Caillots de sang/ thrombose veineuse profonde/ thrombose artérielle d'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
membre (douleur, rougeur, chaleur aux mains, aux jambes, aux chevilles ou aux pieds)			
Infarctus cérébral/accident vasculaire cérébral/thrombose cérébrale (difficultés à parler ou à marcher, confusion soudaine, engourdissement ou sensation de faiblesse)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nécrose aiguë du cortex rénal (difficulté à uriner)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baisse de la tension artérielle (peut survenir après une injection rapide). Voici les symptômes possibles : étourdissement, mal de tête et sensation d'ébriété (surtout lorsque vous changez rapidement de position).		<input type="checkbox"/>	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ERFA-TRANEXAMIC 100 mg/mL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30°C. Jeter toute portion inutilisée. Protéger de la lumière. Conserver le mélange réfrigéré entre 2 et 8°C pendant 24 heures au maximum. Si le mélange n'est pas utilisé dans les 24 heures suivant sa préparation, il faut le jeter.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffect™ ; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffect™ : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en contactant le promoteur Erfa Canada 2012 Inc. au: 1-888-922-3133

Ou par écrit à :
8250 boul. Décarie, suite 110
Montréal (QC) Canada
H4P 2P5

Ou sur le site web à : www.eci2012.net/index.php

Ce feuillet a été préparé par Erfa Canada 2012 Inc. Dernière révision : 29 août 2016