PACKAGE INSERT

# PrTranexamic Acid Injection BP

Solution for Injection 100 mg/mL

## THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Antifibrinolytic Agent

## ACTION

Tranexamic Acid Injection BP produces an antifibrinolytic effect by competitively inhibiting the activation of plasminogen to plasmin. It is also a weak non-competitive inhibitor of plasmin. These properties make possible its clinical use as an antifibrinolytic in the treatment of both general and local fibrinolytic hemorrhages. It has an action mechanism similar to, but about 10 times more potent *in vitro,* than that of E amino caproic acid (EACA).

Absorption from the human gastrointestinal tract is not complete (40%).

Tranexamic acid binds considerably more strongly than EACA to both the strong and weak sites in the plasminogen molecule in a ratio corresponding to the difference in potency between the compounds. The pharmacological significance of the binding to these different sites has not yet been evaluated.

Tranexamic acid does not bind to serum albumin. The plasma protein binding seems to be fully accounted for by its binding to plasminogen and appears to be negligible at therapeutic plasma levels of 5-10 mg/L.

Possible routes of biotransformation are acetylation or deamination followed by oxidation or reduction. After oral administration approximately 50% of the parent compound, 2% of the deaminated dicarboxylic acid, and 0.5% of the acetylated product are excreted.

Tranexamic acid is eliminated by glomerular filtration, excretion being about 30% at one hour, 55% at three hours and 90% at 24 hours after intravenous administration of 10 mg per kg body weight. After oral administration of 10-15 mg per kg body weight, excretion was 1% at one hour, 7% at three hours and 39% at 24 hours.

Intravenous administration of 10 mg per kg body weight gave plasma concentrations of 18.3 µg, 9.6 µg and 5 µg per mL one, three and five hours after the injection.

When administered 36-48 hours before surgery in four doses of 10-20 mg per kg body weight, an antifibrinolytically active concentration (10 µg/mL) of tranexamic acid remained up to 17 hours in the tissues investigated, and up to 7-8 hours in the serum (Andersson et al, 1968).

Tranexamic acid crosses the placenta. After an intravenous injection of 10 mg per kg the concentration can rise to about 30 µg per mL of fetal serum.

Tranexamic acid also passes over into the breast milk during lactation in concentrations 1/100 of the corresponding serum levels.

After both oral and intravenous administration tranexamic acid passes into the semen and inhibits its fibrinolytic activity, but without affecting the motility of the spermatozoa (Liedholm, 1973).

The ability of tranexamic acid to cross the blood-brain barrier has been demonstrated when administered to patients with ruptured intracranial aneurysms.

Tranexamic acid diffuses rapidly to the joint fluid and to the synovial membrane. In the joint fluid the same concentration was obtained as in the serum. The biological half-life in the joint fluid was about 3 hours.

Three hours after a single oral dose of 25 mg per kg body weight, the peak serum level was 15.4 mg per L and the aqueous humour level was 1.6 mg per L.

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

Increased local fibrinolysis when the diagnosis is indicative of hyperfibrinolysis, as with dental extraction in patients with coagulopathies (in conjunction with antihaemophilic factor).

## CONTRAINDICATIONS

Patients with a history or risk of thrombosis should not be given Tranexamic Acid Injection BP, unless at the same time it is possible to give treatment with anticoagulants. The preparation should not be given to patients with acquired disturbances of colour vision. If disturbances of vision arise during the course of treatment the administration of the preparation should be discontinued.

Patients with active thromboembolic disease, such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism and cerebral thrombosis.

Patients with subarachnoid haemorrhage: the limited clinical experience shows that a reduced risk for re-bleeding is offset by an increase in the rate of cerebral ischaemia.

Haematuria (see WARNINGS and PRECAUTIONS).

Hypersensitivity to tranexamic acid or any of the ingredients.

## WARNINGS

Visual disturbances including visual impairment, vision blurred, impaired colour vision have been reported with tranexamic acid. For patients who are to be treated for several weeks with tranexamic acid an ophthalmic check-up is advisable (sharpness of vision, colour vision, fundus, field of vision, etc.) if possible, before treatment is initiated and regularly during treatments.

Patients with irregular menstrual bleeding should not use Tranexamic Acid Injection BP until the cause of the irregularity has been established.

Patients should consult their doctor if menstrual bleeding is not reduced after three menstrual cycles.

If menstrual bleeding is not adequately reduced by Tranexamic Acid Injection BP, an alternative treatment should be considered.

Venous and arterial thrombosis or thromboembolism has been reported in patients treated with tranexamic acid. Patients with a high risk for thrombosis (a previous thromboembolic event and a family history of thromboembolic disease) should use Tranexamic Acid Injection BP only if there is a strong medical indication and under strict medical supervision.

Patients with disseminated intravascular coagulation (DIC), who require treatment with Tranexamic Acid Injection BP, must be under the strict supervision of a physician experienced in treating this disorder.

Tranexamic acid therapy is not indicated in haematuria caused by diseases of the renal parenchyma. Intravascular precipitation of fibrin frequently occurs in these conditions and may aggravate the disease. In addition, in cases of massive renal hemorrhage of any cause, antifibrinolytic therapy carries the risk of clot retention in the renal pelvis.

Convulsions have been reported in association with tranexamic acid treatment.

### Hormonal Contraceptives

Combination hormonal contraceptives are known to increase the risk of venous thromboembolism, as well as arterial thromboses such as stroke and myocardial infarction. Because Tranexamic Acid Injection BP is an antifibrinolytic, concomitant use of hormonal contraception and Tranexamic Acid Injection BP may further exacerbate this increased thrombotic risk. Women using hormonal contraception should use Tranexamic Acid Injection BP only if there is a strong medical need and the benefit of treatment will outweigh the potential increased risk of a thrombotic event (see DRUG INTERACTIONS).

Patients taking anticoagulants (see DOSAGE and ADMINISTRATION).

### Use in pregnancy

The safety of Tranexamic Acid Injection BP during pregnancy has not yet been established. No harmful effects have been reported.

A woman with fibrinolytic bleeding in the fourth month of pregnancy was treated with tranexamic acid for a total of 64 days. The total dose was 256 g. The delivery occurred spontaneously in the 30th week of pregnancy and was normal in all other respects. The infant was healthy.

In a case of threatened placental abruption that was prevented by giving tranexamic acid, the patient had already lost two children in connection with placental abruption. In the 26th week of her third pregnancy bleeding occurred, indicating abruption. Pathological proteolysis with predominant activation of the fibrinolytic system was established. Between the 26th and 33rd week of pregnancy about 250 g of tranexamic acid were given, both intravenously and orally. The bleeding was arrested and a healthy child was delivered by Caesarean section.

Tranexamic acid crosses over to the fetus (Kullander and Nilsson, 1970). After an I.V. injection of 10 mg per kg the concentration can reach a level of about 30 µg per mL fetal serum. Fibrinolytic activity is very high in neonates. It is not known for certain whether a reduction of this activity during the first hours of life is harmful. Kullander and Nilsson who have wide experience with tranexamic acid in connection with childbirth have observed no negative effect on the infants.

## PRECAUTIONS

Care should be taken in cases of renal insufficiency due to the risk of accumulation, and where there is pronounced haematuria from the upper urinary tract, since in isolated cases obstacles to passage have been observed in the tract (see DOSAGE and ADMINISTRATION).

The following patients should consult their doctor prior to initiating treatment with Tranexamic Acid Injection BP: obese and diabetic, with polycystic ovary syndrome or a history of endometrial cancer in a first-degree relative, women receiving unopposed oestrogen or tamoxifen.

### Nursing Mothers

Tranexamic acid is secreted in the mother's milk at a concentration only a hundredth of the corresponding serum levels (Erikson et al, 1971). The investigators are of the opinion that tranexamic acid can be given during lactation without risk to the child.

### Children

Clinical experience with Tranexamic Acid Injection BP in menorrhagic children under 18 years of age is not available.

### Driving/Operating Machinery

Tranexamic acid may cause dizziness and therefore may influence the ability to drive or use machines.

### Drug Interactions

No studies of interactions between Tranexamic Acid Injection BP and other drugs have been conducted. Because of the absence of interaction studies, simultaneous treatment with anticoagulants must take place under the strict supervision of a physician experienced in this field.

Potential drug-drug interactions leading to myocardial infarction after coadministration with hormonal contraceptives, hydrochlorothiazide, desmopressin, sulbactam-ampicillin, carbazochrome, ranitidine, or nitroglycerin.

Because Tranexamic Acid Injection BP is an antifibrinolytic, concomitant use of hormonal contraception and Tranexamic Acid Injection BP may further exacerbate the increased thrombotic risk associated with combination hormonal contraceptives (see WARNINGS).

## ADVERSE REACTIONS

**Gastrointestinal Disorders:** Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea) occur but disappear when the dose is reduced.

**Nervous System Disorders:** Isolated cases of dizziness or reduced blood pressure have been reported.

**Immune System Disorders:** Allergic dermatitis have been reported less commonly.

**Eye Disorders:** To be observed by reason of experimental findings in animals: In the dog, retina changes have been observed after long-term administration of large doses of tranexamic acid and in the cat, after intravenous injection of 250 mg per kg body weight per day for 14 days. Such changes have not been obtained in the rat, where the maximum tolerated dose has been administered.

No retinal changes have been reported or observed at ophthalmic check-ups of patients treated with tranexamic acid for several weeks or months.

### Post-market Surveillance:

Rare cases of adverse events have been reported with the use of tranexamic acid.

**Vascular Disorders:** thromboembolic events (acute myocardial infarction, thrombosis, arterial thrombosis limb, carotid artery thrombosis, cerebral infarction, cerebrovascular accident, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, cerebral thrombosis, acute renal cortical necrosis, and central retinal artery and vein obstruction). Hypotension may occur after fast injection.

**Eye Disorders:** impaired vision, blurred vision or colour vision impairment (chromatopsia).

**Nervous System Disorders:** dizziness and seizures.

## SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

There is no known case of overdosage of Tranexamic Acid Injection BP in humans. Symptoms may be nausea, diarrhea, dizziness, headache, convulsions, vomiting, orthostatic symptoms and hypotension. Treatment of overdosage would consist of initiating vomiting, institution of gastric lavage, charcoal therapy, and symptomatic treatment. Maintain adequate diuresis.

It has been seen that 37 g of tranexamic acid caused mild intoxication in a seventeen-year-old after gastric lavage.

**For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.**

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

**Dental Surgery in Patients with Coagulopathies:** 2 hours before the operation, Factor VIII and Factor IX should be given as well as Tranexamic Acid Injection BP, 10 mg intravenously per kg body weight. After the operation, 25 mg/kg tranexamic acid is given orally 3-4 times a day for 6-8 days. After the operation the patient does not generally require further substitution therapy.

*Administration*

Tranexamic Acid Injection BP is intended for intravenous administration (intravenous injection and infusion). Tranexamic Acid Injection BP should be administered intravenously by slow injection over a period of at least 5 minutes. The recommended rate of bolus infusion is 50 mg/min. To administer 50 mg/min to the patient directly via intravenous injection, 0.5 mL/min of undiluted Tranexamic Acid Injection BP (100 mg/mL) should be administered by slow intravenous injection. To administer 50 mg/min as an infusion, solutions diluted to 1% tranexamic acid (i.e. 1 g in 100 mL or 10 mg/mL), may be administered at 5 mL/min or solutions diluted to 2% tranexamic acid, may be administered at 2.5 mL/min.

For intravenous infusion Tranexamic Acid Injection BP may be mixed with:
- electrolyte solutions (e.g. 0.9% NaCl solution, Ringer's solution),
- carbohydrate solutions (e.g. 5% glucose solution),
- amino acid solutions and
- dextran solutions (e.g. dextran 40, dextran 70).

Heparin may be added to Tranexamic Acid Injection BP. Tranexamic Acid Injection BP should not be mixed with blood and infusion solutions containing penicillin.

The required volume of Tranexamic Acid Injection BP may be added to the chosen infusion solution to achieve final concentrations of 1 or 2 g in 100 mLs (10 or 20 mg/mL, 1% or 2%). A solution with a 100 mL final volume would be prepared as shown in the table below:

| Preparation of Infusion Solutions | Solution 1% (10 mg/mL) | Solution 2% (20 mg/mL) |
|---|---|---|
| Tranexamic acid (g) | 1 g | 2 g |
| Compatible diluents* | qsp 100 mL | qsp 100 mL |

*See above for compatible diluents.

NB: **1 g of tranexamic acid** is obtained from 1 vial of 10 mL or 2 vials of 5 mL;

**2 g of tranexamic acid** are obtained from 2 vials of 10 mL or 4 vials of 5 mL.

An example of preparation and administration of a solution for intravenous infusion is summarized in the table below:

| Infusion rates for undiluted and diluted tranexamic acid solutions | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Weight (kg) | Bolus (50 mg/min) | | |
| | | Undiluted solution (100 mg/mL) | Diluted Solution | |
| | | | 1% (10 mg/mL) | 2% (20 mg/mL) |
| Infusion rate | — | 0.5 mL/min | 5 mL/min | 2.5 mL/min |
| Example of a patient dosed at 10 mg/kg | 70 | 7 mL (14 mins) | 70 mL (14 mins) | 35 mL (14 mins) |

The mixture should be used immediately after preparation. If storage is necessary, the mixture should be stored at 15-30°C for a maximum of 24 hours. Mixture not used within 24 hours of preparation, should be discarded.

The vials of Tranexamic Acid Injection BP are sterile. Tranexamic Acid Injection BP is intended for single use. Unused product must be discarded. As with all parenteral drug products, Tranexamic Acid Injection BP should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitation, discolouration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit.

### Patients with Impaired Renal Function

In patients with serum creatine concentrations of 120 to 250 µmol/L, 10 mg intravenously tranexamic acid per kg body weight twice daily. At serum creatine levels of 250 to 500 µmol/L the dosage should be 10 mg intravenously per kg body weight at 24-hourly intervals, and at serum creatine levels of 500 µmol/L or more, the same dose should be given at intervals of 48 hours between doses.

## COMPOSITION

**Solution for injection (100 mg/mL)**

Tranexamic Acid 100 mg/mL
Water for Injection

**pH:** Tranexamic Acid Injection BP has pH 6.5-8.0.

**Storage:** Store all dosage forms at room temperature (15-30°C).

## AVAILABILITY

Solution for injection: Vials containing 100 mg Tranexamic acid per mL.

Packages of 10 x 5 mL, 10 x 10 mL and 1 x 50 mL vials

The use of Pharmacy Bulk Vials is restricted to hospitals with a recognized parenteral admixture program. The Pharmacy Bulk Vial is intended for single puncture, multiple dispensing and for the preparation of admixtures only. Dispensing from a Pharmacy Bulk Vial should be completed as soon as possible after initial entry.

**Steri*Max* Inc.**
Mississauga, Ontario L4W 4M8
Date of Revision: November 4, 2013 IIAD000.02

NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT DU PRODUIT

# PrAcide tranexamique pour injection, BP

Solution injection à 100 mg/mL

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antifibrinolytique

## ACTION

L'Acide tranexamique pour injection, BP 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 pour injection d'être utilisés en clinique comme agent antifibrinolytique dans le traitement d'hémorragies fibrinolytiques généralisées ou locales. *In vitro,* son mécanisme d'action est similaire à celui de l'acide E aminocaproïque (AEAC), mais environ 10 fois plus puissant.

Chez l'humain, son absorption dans le tube digestif est incomplète (40 %).

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 hémato¬encéphalique 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.

Trois heures après une dose orale unique de 25 mg par kg de poids corporel, la concentration sérique maximale était de 15,4 mg par L et le taux de l'humeur aqueuse était de 1,6 mg par L.

## INDICATIONS ET USAGE 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 pour injection, BP 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 de vision durant le traitement, l'administration de la préparation doit être interrompue.

L'acide tranexamique pour injection, BP 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 troubles de la vision, y compris les déficiences visuelles, la vision trouble et la perturbation de la vision des couleurs, ont été signalés suite à l'utilisation de 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 par l'acide tranexamique durant plusieurs semaines, dans la mesure du possible avant de commencer le traitement, et à intervalles régulier durant le traitement.

Les patientes qui ont des menstruations irrégulières ne devraient pas utiliser l'Acide tranexamique pour injection, BP 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 pour injection, BP ne parvient pas efficacement à réduire les saignements menstruels, on doit envisager un traitement de rechange.

Des cas de thrombose veineuse et artérielle ou de thromboembolie ont été rapportés chez les patients ayant reçu un traitement 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 pour injection, BP que s'il est fortement indiqué et sous étroite surveillance médicale.

Dans le cas des patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée (CID), qui doivent recevoir l'Acide tranexamique pour injection, BP, la surveillance étroite d'un médecin expérimenté 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'hémorragies rénales massives de quelque cause que ce soit, le traitement antifibrinolytique peut causer la rétention d'un caillot dans le bassinet du rein.

On a signalé l'incidence de crises convulsives associées au 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). Comme l'Acide tranexamique pour injection, BP est un agent 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 pour injection, BP l'emportent sur l'augmentation du risque thrombotique (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients prenant des anticoagulants (Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION)

### Usage durant la grossesse

L'innocuité de l'Acide tranexamique pour injection, BP 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 par l'acide tranexamique pour une durée totale de 64 jours. La dose totale a été de 256 g. L'accouchement s'est fait spontanément pendant la 30e semaine de grossesse et était 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, a été traitée par l'acide tranexamique. En effet, une hémorragie s'est déclenchée pendant la 26e semaine de sa troisième grossesse, indiquant un autre décollement du placenta. Le diagnostic révélait une protéolyse pathologique due à une activation prédominante du système fibrinolytique. Entre la 26e et la 33e semaine de grossesse, on lui a administré environ 250 g d'acide tranexamique par voie intraveineuse et orale. L'hémorragie s'est arrêtée et la patiente a accouché, 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 de façon certaine si une réduction de cette activité pendant 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 apporté dans les cas d'insuffisance rénale à cause d'un risque d'accumulation et en présence 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 MODE D'ADMINISTRATION).

Les patients suivants doivent consulter leur médecin avant de commencer un traitement par l'Acide tranexamique pour injection, BP: 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 œstrogène seul ou du tamoxifène.

### Mères allaitantes

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 pour injection, BP 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

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions entre l'Acide tranexamique pour injection, BP et d'autres médicaments. 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 expérimenté dans ce domaine.

Interactions médicament-médicament possibles pouvant se solder par un infarctus du myocarde après l'administration concomitante de contraceptifs hormonaux, de l'hydrochlorothiazide, de la desmopressine, de la sulbactame-ampicilline, du carbazochrome, de la ranitidine et de la nitroglycérine.

Comme l'Acide tranexamique pour injection, BP est un agent antifibrinolytique, l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux 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 de baisse de la tension artérielle ont été rapportés.

**Troubles du système immunitaire :** On a signalé des cas moins fréquents de dermatite allergique.

**Troubles oculaires :** Dans les études expérimentales chez l'animal, il faut retenir que de fortes doses d'acide tranexamique administrées à long terme à des chiens et des injections intraveineuses quotidiennes de 250 mg/kg de poids corporel pendant 14 jours administrées à des chats ont produit des changements rétiniens. 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 les l'acide tranexamique pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

### Surveillance après la mise en marché

De rares cas de réactions indésirables ont été signalés avec l'administration de l'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 de l'acide tranexamique peut entraîner de l'hypotension artérielle.

**Troubles oculaires :** déficiences visuelles, vision trouble ou perturbation de la vision 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 pour injection, BP chez l'humain. Les symptômes peuvent comprendre des nausées, la diarrhée, les étourdissements, les céphalées, les crises convulsives, les vomissements, les symptômes orthostatiques et 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. Une diurèse adéquate doit être maintenue.

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

**Pour la prise en charge d'un surdosage suspecté, veuillez communiquer 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 l'Acide tranexamique pour injection, BP, à raison de 10 mg par voie intraveineuse par kg de poids corporel. Après l'intervention chirurgicale, 25 mg/kg d'acide tranexamique sont administrés par voie orale 3 à 4 fois par jour pendant 6 à 8 jours. REMARQUE : Après l'intervention chirurgicale, le patient n'a généralement plus besoin de traitement substitutif.

*Administration*

L'Acide tranexamique pour injection, BP doit être administré 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 par injection intraveineuse, il faut administrer 0,5 mL/min de solution non diluée d'Acide tranexamique pour injection, BP (100 mg/mL) par injection intraveineuse lente. Pour administrer 50 mg/min en perfusion, on peut administrer des solutions diluées avec 1 % d'acide tranexamique (c'est-à-dire, 1 g par 100 mL ou 10 mg/mL) à raison de 5 mL/min ou des solutions diluées avec 2 % d'acide tranexamique à raison de 2,5 mL/min.

Pour la perfusion intraveineuse, l'Acide tranexamique pour injection, BP peut être mélangé avec les solutions suivantes :

- 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, dextran 70).

On peut ajouter de l'héparine à l'Acide tranexamique pour injection, BP. Toutefois, l'Acide tranexamique pour injection, BP ne devrait pas être mélangé avec le sang et les solutions pour perfusion contenant de la pénicilline.

Le volume requis d'Acide tranexamique pour injection, BP 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 final de 100 mL :

| Préparations de solution pour perfusion | Solution à 1 % (10 mg/mL) | Solution à 2 % (20 mg/mL) |
|---|---|---|
| Acide tranexamique (g) | 1 g | 2 g |
| Diluants compatibles* | q.s.p. 100 mL | q.s.p. 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 d'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 à une température de 15 à 30 °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'Acide tranexamique pour injection, BP sont stériles. L'Acide tranexamique pour injection, BP est destiné à usage unique. Il faut jeter le produit non utilisé. Comme c'est le cas avec tout produit parentéral, il faut effectuer un examen visuel de l'Acide tranexamique pour injection, BP avant de l'administrer, si le liquide et le contenant le permettent, pour s'assurer de sa transparence et de l'absence de particules, de précipités, de changement de couleur ou de fuite.

### Patients présentant une fonction rénale altérée

Chez les patients dont les concentrations sériques de créatinine 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 créatinine 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 créatinine de 500 µmol/L ou plus, la même posologie peut être prescrite avec un intervalle de 48 heures entre les doses.

## COMPOSITION

**Solution pour injection (100 mg/mL)**

Acide tranexamique 100 mg/mL
Eau pour injection

**pH :** Le pH de l'Acide tranexamique pour injection, BP est de 6,5-8,0.

**Entreposage :** Conserver toutes les formes posologiques à une température ambiante de 15 à 30 °C.

## PRÉSENTATION

Solution pour injection : fioles contenant 100 mg d'acide tranexamique par mL.

Emballages de 10 fioles de 15 mL, 10 fioles de 10 mL et 1 fiole de 50 mL

L'utilisation des fioles grand format pour pharmacies est réservée aux hôpitaux qui possèdent un programme reconnu de mélange de préparations parentérales. La fiole grand format pour pharmacies est destinée à la ponction simple, pour usages répétés, et pour la préparation des mélanges. La solution de la fiole grand format pour pharmacies doit être utilisée dans les plus brefs délais suivant la ponction initiale.

**Steri*Max* Inc.**
Mississauga, Ontario L4W 4M8 Date
de révision : le 4 novembre 2013 IIAD000.02