

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Comprimés d'acide tranexamique

500 mg

Norme du fabricant

Antifibrinolytique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario) L6H 6R4

Date de révision :
Le 3 décembre 2015

N° de contrôle de la soumission : 184102

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Comprimés d'acide tranexamique

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

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 aux Comprimés d'acide tranexamique d'être utilisés 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.

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 être entièrement expliqué par la fixation au plasminogène et semble négligeable comparé aux taux plasmatiques thérapeutiques de 5 à 10 mg/L.

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 mcg, 9,6 mcg, et 5 mcg, 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 mcg/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 mcg par mL.

L'acide tranexamique est présent 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.

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

Œdème angioneurotique héréditaire.

Fibrinolyse locale accrue lorsque le diagnostic indique une hyperfibrinolyse comme dans les cas d'une conisation du col utérin, d'une extraction dentaire chez les patients présentant des troubles de la coagulation (conjointement avec le facteur antihémophilique), d'une épistaxis, d'un hyphéma, et d'une ménorragie (hyperménorrhée).

CONTRE-INDICATIONS

Les Comprimés d'acide tranexamique ne doivent pas être administrés 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 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, une 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 réguliers durant le traitement.

Les patientes qui ont des menstruations irrégulières ne devraient pas utiliser les Comprimés d'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 les Comprimés d'acide tranexamique ne parviennent pas efficacement à réduire les saignements menstruels, on doit envisager un traitement de rechange.

Des cas de thrombose veineuse et artérielle et 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 les Comprimés d'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 les Comprimés d'acide tranexamique, 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'une hémorragie rénale massive 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). Les Comprimés d'acide tranexamique étant antifibrinolytiques, ils peuvent accroître ce risque encore davantage si on les prescrit à une femme qui prend déjà un contraceptif hormonal. Il ne faut donc les prescrire aux femmes qui prennent un contraceptif hormonal qu'en cas d'extrême nécessité et seulement si les bienfaits éventuels des Comprimés d'acide tranexamique l'emportent sur l'augmentation du risque thrombotique (Voir POSOLOGIE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Usage durant la grossesse

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 par l'acide tranexamique pendant une durée de 64 jours. La dose totale a été de 256 g. L'accouchement s'est fait spontanément pendant la 30^e 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 26^e 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 26^e et la 33^e 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 mcg/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 pris 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 les Comprimés d'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 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 relative à l'utilisation de 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

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions entre l'acide tranexamique et d'autres médicaments. En raison de l'absence d'études à ce sujet, le traitement simultané avec des anticoagulants sera administré 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 de contraceptifs hormonaux, de l'hydrochlorothiazide, de la desmopressine, de la sulbactame-ampicilline, du carbazochrome, de la ranitidine et de la nitroglycérine.

Les Comprimés d'acide tranexamique étant antifibrinolytiques, 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 de 250 mg/kg de poids corporel par jour pendant 14 jours administrées à des chats 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 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 des comprimés d'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 suite à l'utilisation de l'acide tranexamique chez l'humain. Les symptômes peuvent comprendre des nausées, de la diarrhée, des étourdissements, des céphalées, des crises convulsives, 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. 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

Conisation du col utérin : 2 à 3 comprimés toutes les 8 à 12 heures pendant les 12 jours de la période postopératoire.

Épistaxis : 2 à 3 comprimés toutes les 8 à 12 heures pendant 10 jours.

Hyphéma : 2 à 3 comprimés toutes les 8 à 12 heures pendant 7 jours.

En chirurgie dentaire chez les patients présentant une coagulopathie : 2 heures avant l'intervention, le facteur VIII et le facteur IX doivent être administrés conjointement avec les Comprimés d'acide tranexamique, 25 mg par voie orale par kg de poids corporel ou, dans d'autres cas, l'administration intraveineuse de l'acide tranexamique injectable est possible. Après l'intervention chirurgicale, 25 mg/kg des Comprimés d'acide tranexamique sont administrés par voie orale 3 à 4 fois par jour pendant 6 à 8 jours. Après l'intervention chirurgicale, le patient n'a généralement plus besoin de traitement substitutif.

Ménorragie (hyperménorrhée) : De 2 à 3 comprimés, 3 à 4 fois par jour pendant plusieurs jours. Le traitement par les Comprimés d'acide tranexamique ne doit être mis en route que lorsque des saignements abondants ont débuté.

Œdème angioneurotique héréditaire : Certains patients reconnaissent le début des crises et peuvent être traités par intermittence à raison de 2 à 3 comprimés, 2 à 3 fois par jour, pendant plusieurs jours. D'autres doivent être traités continuellement avec cette dose.

Enfants : La posologie doit être calculée en fonction du poids corporel à raison de 25 mg/kg, 2 à 3 fois par jour. On ne possède pas d'expérience clinique relative à l'utilisation de l'acide tranexamique chez les enfants ménorragiques (hyperménorrhée) de moins de 18 ans.

Patients avec une fonction rénale altérée : Chez les patients dont les concentrations sériques de créatine varient de 120 à 250 $\mu\text{mol/L}$, la dose recommandée est de 15 mg par voie orale ou 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 $\mu\text{mol/L}$, la dose recommandée est de 15 mg par voie orale ou 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 $\mu\text{mol/L}$ ou plus, la même posologie peut être prescrite avec un intervalle de 48 heures entre les doses.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas un comprimé de plus pour rattraper la dose omise.

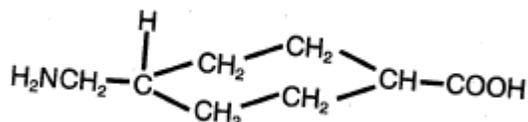
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Acide tranexamique, EP

Dénomination commune internationale : Acide tranexamique

Dénomination chimique : Acide *trans*-4 (aminométhyl) cyclohexanecarboxylique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₈H₁₅NO₂

Masse moléculaire : 157,2 g/mol

Présentation : Poudre cristalline blanche, inodore ou presque inodore

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

COMPOSITION

Comprimés d'acide tranexamique à 500 mg/comprimé

Ingrédients non médicinaux (comprimé noyau) : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, polyvidone, talc.

Ingrédients non médicinaux (enrobage) : copolymère basique de méthacrylate de butyle, macrogol, vanilline, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane.

Comprimés d'acide tranexamique sous emballage-coque

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C.

Comprimés d'acide tranexamique en bouteilles PEHD (polyéthylène haute densité)

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION

Chaque comprimé contient 500 mg d'acide tranexamique.

Les Comprimés d'acide tranexamique sont blancs à jaune pâle, pelliculés, en forme de capsule, 8 x 18 mm, portant l'inscription « TXA 500 » gravée sur un côté, avec rainure sécable de l'autre côté).

Les Comprimés d'acide tranexamique sont présentés en emballage-coque de 10 comprimés, en boîtes de 10 ou en bouteilles de 100.

PHARMACOLOGIE

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 ($5 \times 10^{-2}M$) inhibe compétitivement l'activation du 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 ($7 \times 10^{-3}M$, 100 mg/L) (Andersson et coll., 1965). L'acide tranexamique ($7 \times 10^{-2}M$) 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 du 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 i.v. 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) pendant 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 i.v., chez le chat anesthésié, à raison de 0,4 à 2 mg/kg/min pendant 60 minutes, et administré par voie i.m. 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.

Étude cliniques chez l'humain : Biodisponibilité comparative

Une étude croisée en deux phases, à double insu et à dose unique (2 x 500 mg), a été effectuée pour comparer la biodisponibilité des Comprimés d'acide tranexamique (SteriMax Inc.) avec Cyklokapron[®] (Pfizer Canada Inc.), administrés à jeun à 26 volontaires des deux sexes, en bonne santé. Un résumé de cette biodisponibilité est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1 :

Acide tranexamique (2 x 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% coefficient de variation)				
Paramètre	Comprimés d'acide tranexamique*	Cyklokapron® Pfizer Canada†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (h·ng/mL)	65317,622 66709,563 (20,36)	63697,004 65135,171 (21,44)	102,54 %	95,04 – 110,61 %
ASC _I (h·ng/mL)	68061,107 69426,526 (19,80)	66338,733 67798,236 (21,20)	102,60 %	95,18 – 110,59 %
C _{max} (h·ng/mL)	11506,137 11868,90 (25,20)	11128,628 11486,67 (25,64)	103,39 %	96,53 – 110,74 %
T _{max} [§] (h)	3,333 (1,333 – 6,000)	3,500 (1,667 – 5,000)		
T _{1/2} [€] (h)	3,623 (29,59)	3,619 (24,99)		

ASC= Aire sous la courbe

*Comprimés d'acide tranexémique de SteriMax à 500 mg

†Cyklokapron®, Pfizer Canada Inc., achat au Canada

€ Valeur exprimée en moyenne arithmétique (CV %) seulement

§ Valeur exprimée par la médiane (étendue des valeurs)

TOXICITÉ

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acide tranexamique a été étudiée pendant 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 ont été administrées : par voie orale à des rats (1 à 5 g/kg pendant 10 semaines) et à des chiens (100 à 500 mg/kg pendant 4 mois); par voie intraveineuse à 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); par voie intrapéritonéale à des rats (0 à 1 000 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 i.v. 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 cœur.

Dans l'étude d'un mois, les chiens ayant reçu une injection i.v. 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 urinaire. 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 4 000 mg/kg/jour pendant un an), à des chiens (200 à 1 600 mg/kg/jour et 800 à 1 200 mg/kg/jour pendant un an); dans leur régime alimentaire à des rats (0 à 4,8 % pendant 22 mois et 0 à 5 % pendant 19 mois) et à des rats et à des souris (4,8 % pendant 20 mois); par voie sous-cutanée à des souris (0,8 à 1,5 mg en une seule injection) sous observation pendant 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 cilinialis 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 i.v. 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 ont été 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 menée sur des souris ayant reçu 4,8 % d'acide

tranexamique pendant 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.

BIBLIOGRAPHIE

Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972; 192: 293-298.

Bramsen T. Traumatic hyphaema treated with the antifibrinolytic drug tranexamic acid. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 250-256.

Bramsen T. Traumatic hyphaema treated with the antifibrinolytic drug tranexamic acid. II. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 616-620.

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.

Jerndal T, Friesen M. Tranexamic acid (AMCA) and late hyphaema. A double-blind study in cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 417-429.

Landin L-E, Weiner E. Late bleeding after conization. The effect of tranexamic acid (CYKLOKAPRON). *Opusc Med* 1975; 20: 280-284.

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.

Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 713-720.

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.

Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J. Med* 1972; 287: 452-454.

Sheffer AL, Fearon DT, Austen F, Rosen FS. Tranexamic acid: Pre-operative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic oedema. *J Allerg Clin Immunol* 1977; 60: 38-40.

Tavener RWH. Use of tranexamic acid in control of teeth in haemophilia in Christmas disease. *Br Med J* 1972; 2: 314-315

CYKLOKAPRON® (Comprimés d'acide tranexamique BP), monographie de produit. Pfizer Canada Inc., Québec. Numéro de contrôle de la soumission : 163228; date de révision : le 13 juin 2013.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Comprimés d'acide tranexamique 500 mg

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « Monographie du produit » publiée suite à l'approbation obtenue pour la vente des Comprimés d'acide tranexamique au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. À noter que ce dépliant ne présente qu'un résumé du produit et ne fournit pas les renseignements complets concernant les Comprimés d'acide tranexamique. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Les Comprimés d'acide tranexamique sont un médicament délivré sur ordonnance employé pour prévenir ou réduire les hémorragies associées à différentes affections. Il se peut que les Comprimés d'acide tranexamique vous aient été prescrits 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)
- Chirurgie du col de l'utérus (conisation du col utérin)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Règles abondantes (ménorragie)
- Saignements dans la chambre antérieure de l'œil (hyphéma)
- Maladie héréditaire appelée œdème angioneurotique – votre médecin vous en aurait informé si vous en étiez atteint.

Comment ce médicament agit-il ?

Les Comprimés d'acide tranexamique sont d'une catégorie de médicaments appelés antifibrinolytiques, qui sont employés pour arrêter les saignements excessifs après une intervention chirurgicale ou pour aider à prévenir la coagulation du sang. Quand 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.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Vous ne devez pas prendre les Comprimés d'acide tranexamique si :

- vous avez des antécédents de caillots sanguins ou si vous 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 ou à tout autre ingrédient de ce produit ou à des médicaments semblables.
- vous présentez des troubles de vision des couleurs acquis.
- vous avez du sang dans l'urine ou des saignements en

provenance des reins.

Ingrédient médicinal :

Acide tranexamique

Ingrédient non médicinaux importants :

Copolymère basique de méthacrylate de butyle, croscarmellose sodique, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdal anhydre, talc, dioxyde de titane, polyvidone.

Formes posologiques :

Comprimés de 500 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser les Comprimés d'acide tranexamique, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une maladie du rein. Le médicament peut s'accumuler dans l'organisme. Alors, il se peut qu'une dose plus faible vous soit prescrite.
- vous avez des saignements dans les voies urinaires supérieures, ce qui se manifeste par la présence de sang dans l'urine.
- vous avez déjà eu des saignements non contrôlables (y compris des saignements menstruels irréguliers).
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- vous prenez la « pilule » (contraceptif hormonal) ou des anticoagulants (médicament qui empêche ou retarde la coagulation du sang).
- vous suivez un traitement pour une coagulation intravasculaire disséminée; vous recevrez les Comprimés d'acide tranexamique seulement si votre médecin vous a fait passer des tests sanguins pour vérifier si ce médicament vous convient. Dans le cas contraire, il se peut qu'un autre anticoagulant soit mieux indiqué pour vous.
- vous êtes obèse, diabétique, vous avez reçu un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, vous avez une parente proche ayant présenté un cancer de l'endomètre, vous suivez une oestrogénothérapie ou vous recevez du tamoxifène.

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

L'emploi des Comprimés d'acide tranexamique n'est pas recommandé chez les filles de moins de 18 ans qui présentent un flux menstruel anormalement abondant (hyperménorrhée).

Les Comprimés d'acide tranexamique peuvent perturber votre perception des couleurs. Si un traitement de plusieurs semaines par les Comprimés d'acide tranexamique est prévu, on vous recommande de passer un examen ophtalmique (acuité visuelle, vision des couleurs, champ de vision, etc.) avant d'entreprendre le traitement par les Comprimés d'acide tranexamique et à intervalles réguliers durant le traitement. Si vous constatez un changement dans votre vision, notamment en ce qui concerne

vos perceptions des couleurs, veuillez en aviser sans tarder votre médecin ou votre pharmacien pour qu'il vous donne des directives précises pour l'arrêt de votre traitement aux Comprimés d'acide tranexamique en toute sécurité.

Si vous prenez les Comprimés d'acide tranexamique pour le traitement de règles abondantes, vous devez surveiller votre flux menstruel. Si les saignements menstruels n'ont pas diminué après trois cycles menstruels, consultez votre médecin pour qu'il envisage un traitement de rechange.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Médicaments pouvant interagir avec les Comprimés d'acide tranexamique :

- Tous les médicaments qui favorisent la coagulation du sang.
- Médicaments qui réduisent la formation de caillots sanguins (anticoagulants); le traitement avec des anticoagulants doit se faire sous l'étroite surveillance d'un médecin expérimenté dans ce domaine.
- Contraceptifs qui contiennent des hormones, comme la pilule anticonceptionnelle. Le fait de prendre la « pilule » en même temps que les Comprimés d'acide tranexamique peut accroître le risque de formation de caillots sanguins, 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 les Comprimés d'acide tranexamique peut provoquer une crise cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez les Comprimés d'acide tranexamique exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Prenez toujours le nombre exact de comprimés précisé par votre médecin.

La posologie habituelle pour adultes est de 2 à 3 comprimés deux à trois fois par jour.

La posologie peut varier selon l'objectif du traitement.

La posologie pour enfants doit être calculée en fonction du poids corporel (25 mg/kg).

Une dose plus faible doit être prescrite aux patients atteints d'une maladie rénale.

Surdose :

Si vous croyez avoir ingéré trop de Comprimés d'acide tranexamique, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose du médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas un comprimé de plus pour rattraper la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

- Nausée (envie de vomir)
- Vomissements (se sentir malade) et
- Diarrhée

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques (éruption cutanée)			√
	Occlusion de l'artère et de la veine centrales de la rétine. Changements liés à la vision (par ex. : changement de l'acuité visuelle ou du champ de vision et surtout, changement dans la perception des couleurs)		√	√
	Étourdissements		√	√
	Crises ou convulsions		√	√
	Douleur à la poitrine et aux jambes		√	
	Crise cardiaque (douleur à la poitrine)		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
Caillots de sang / thrombose veineuse profonde / thrombose artérielle d'un membre (rougeur, chaleur, enflure aux mains, aux jambes, aux chevilles ou aux pieds)		√	√
Infarctus cérébral / accident vasculaire cérébral / thrombose cérébrale (difficulté à parler, à marcher, confusion soudaine, engourdissements ou faiblesse)		√	√
Nécrose aiguë du cortex rénal (difficulté à uriner)		√	√
Baisse de la tension artérielle (les symptômes comprennent les étourdissements, maux de tête, sensation de tête légère, surtout lorsque vous changez rapidement de position)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des Comprimés d'acide tranexamique, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez améliorer l'usage sécuritaire des produits de santé destinés à la population canadienne en déclarant auprès de Santé Canada tout effet secondaire grave ou inattendu. Votre déclaration pourrait servir à déceler de nouveaux effets indésirables et à modifier l'information relative à l'innocuité du produit.

Vous pouvez soumettre une déclaration de 3 façons :

- En ligne à Medeffet;
- En composant le 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant le Formulaire de déclaration des effets indésirables et en le faisant acheminer :
 - par télécopieur au 1 866 678-6789 (sans frais), OU
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Vous pouvez obtenir les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration par le biais du site Internet de [MedEffet](http://www.MedEffet.com).

REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la prise en charge de vos effets indésirables. Veuillez noter que le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document, y compris la monographie complète du produit, préparé à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.sterimaxinc.com> ou en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc., au 1-800-881-3550

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 3 décembre 2015

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT ?

Les Comprimés d'acide tranexamique sont présentés sous emballage-coque.

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C.

Les comprimés d'acide tranexamique sont présentés en bouteille.

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.