

1.3.1.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tranexamic Acid Accord 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acide tranexamique.

Chaque 5 ml de la solution contient 500 mg d'acide tranexamique.

Chaque 10 ml de la solution contient 1000 mg d'acide tranexamique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Une solution transparente et incolore, exempte de particules visibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse généralisée ou localisée chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus d'un an.

Les indications spécifiques comprennent :

- Hémorragies provoquées par une fibrinolyse généralisée ou localisée, par exemple :
 - Ménorragie et métrorragie,
 - Saignement gastro-intestinal,
 - Troubles urinaires hémorragiques, après une chirurgie de la prostate ou des procédures chirurgicales concernant les voies urinaires,
- Intervention chirurgicale en oto-rhino-laryngologie (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires)
- Intervention chirurgicale gynécologique ou atteintes d'origine obstétrique,
- Chirurgie thoracique ou abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire,
- Prise en charge des hémorragies dues à l'administration d'un fibrinolytique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Sauf indication contraire, les doses suivantes sont recommandées :

1. Traitement standard de la fibrinolyse localisée :

0,5 g (1 ampoule de 5 ml) à 1 g (1 ampoule de 10 ml ou 2 ampoules de 5 ml) d'acide tranexamique en injection intraveineuse lente (= 1 ml/minute) deux à trois fois par jour

2. Traitement standard de la fibrinolyse généralisée :

1 g (1 ampoule de 10 ml ou 2 ampoules de 5 ml) d'acide tranexamique en injection intraveineuse lente (= 1 ml/minute) toutes les 6 à 8 heures, équivalent à 15 mg/kg de poids corporel

Insuffisance rénale

L'utilisation de l'acide tranexamique est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étant donné le risque d'accumulation inhérent à l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la posologie de l'acide tranexamique doit être réduite en fonction de la créatininémie :

Créatininémie		Dose administrée par voie intraveineuse	Fréquence d'administration
$\mu\text{mol/l}$	mg/10 ml		
120 à 249	1,35 à 2,82	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 12 heures
250 à 500	2,82 à 5,65	10 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures
> 500	> 5,65	5 mg/kg de poids corporel	Toutes les 24 heures

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Population pédiatrique :

Chez les enfants âgés de plus d'1 an, pour les indications actuellement approuvées décrites à la rubrique 4.1, la posologie se situe autour de 20 mg/kg/jour. Toutefois, les données relatives à l'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.

L'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique chez les enfants subissant une intervention chirurgicale cardiaque n'ont pas été entièrement déterminées. Les données actuellement disponibles sont limitées et sont décrites à la rubrique 5.1.

Sujets âgés :

Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie sauf en cas d'insuffisance rénale avérée.

Mode d'administration

L'administration doit strictement se faire par injection intraveineuse lente.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (voir rubrique 4.4).

Troubles fibrinolytiques consécutifs à une coagulopathie de consommation, à l'exception des états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec saignements graves aigus (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère (risque d'accumulation).

Antécédents de convulsions

Injection intrathécale et intraventriculaire, application intracérébrale (risque d'œdème cérébral et de convulsions).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les indications et le mode d'administration indiqués ci-dessus doivent être strictement respectés :

- Les injections intraveineuses doivent être administrées très lentement.
- L'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés en association avec le traitement par l'acide tranexamique. Dans le pontage coronarien, la plupart de ces cas ont été rapportés après injection intraveineuse (i.v.) de doses élevées d'acide tranexamique. Avec l'utilisation des doses plus faibles recommandées d'acide tranexamique, l'incidence des convulsions post-opératoires était la même que chez les patients non traités.

Troubles visuels

Il convient de prêter attention à l'apparition éventuelle de troubles visuels, notamment, une déficience visuelle, une vision trouble, une dyschromatopsie, et d'interrompre le traitement si nécessaire. En cas d'utilisation prolongée de la solution injectable d'acide tranexamique, des examens ophtalmologiques réguliers (examens oculaires comprenant l'acuité visuelle, la vision des couleurs, le fond de l'œil, le champ de vision etc.) sont indiqués. En présence de modifications ophtalmologiques, et en particulier de maladies de la rétine, le médecin doit décider au cas par cas, après avoir consulté un spécialiste, de la nécessité d'utiliser la solution injectable d'acide tranexamique de façon prolongée.

Hématurie

En cas d'hématurie provenant des voies urinaires supérieures, il existe un risque d'obstruction urétrale.

Évènements thrombo-emboliques

Les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique doivent être pris en compte avant d'utiliser l'acide tranexamique. Chez les patients ayant des antécédents de maladies thrombo-emboliques ou chez ceux ayant une incidence accrue d'évènements thrombo-emboliques dans leurs antécédents familiaux (patients présentant un risque élevé de thrombophilie), la solution injectable d'acide tranexamique ne doit être administrée qu'en cas d'indication médicale claire après avoir consulté un médecin spécialiste de l'hémostase et sous surveillance médicale stricte (voir rubrique 4.3).

L'acide tranexamique doit être administré avec prudence aux patientes recevant des contraceptifs oraux en raison du risque accru de thrombose (voir rubrique 4.5).

Coagulation intravasculaire disséminée

Dans la majorité des cas, les patients atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CID) ne doivent pas être traités par l'acide tranexamique (voir rubrique 4.3). Si l'acide tranexamique est administré, cette administration doit se limiter aux patients présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie grave aiguë. Le profil hématologique caractéristique est approximativement le suivant : diminution du temps de lyse du caillot des euglobulines ; allongement du temps de prothrombine ; diminution des taux plasmatiques de fibrinogène, de facteurs V et VIII, de fibrinolyse issue du plasminogène et d'alpha-2 macroglobuline ; taux plasmatiques normaux de P et du complexe P, c.-à-d. les facteurs II (prothrombine), VIII et X ; augmentation des taux plasmatiques de produits de dégradation du fibrinogène ; taux normal de plaquettes. Ce qui précède suppose que l'état pathologique sous-jacent ne modifie pas en lui-même les divers éléments de ce profil. Dans les cas aigus de ce type, une dose unique d'1 g d'acide tranexamique est fréquemment suffisante pour contrôler l'hémorragie. L'administration d'acide tranexamique en cas de coagulation intravasculaire disséminée ne doit être envisagée que si des installations de laboratoire d'analyse hématologique et un personnel spécialisé sont disponibles.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été mené d'études d'interactions. Le traitement concomitant avec des anticoagulants doit être instauré sous la surveillance stricte d'un médecin spécialisé dans ce domaine. Les médicaments qui agissent sur l'homéostasie doivent être administrés avec prudence aux patients traités par l'acide tranexamique. Il existe un risque théorique d'augmentation du potentiel de formation de thrombus, tel qu'avec les œstrogènes. En outre, l'effet antifibrinolytique du médicament peut être contré à l'aide de médicaments thrombolytiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Les données tirées des études cliniques concernant l'utilisation de l'acide tranexamique chez la femme enceinte sont insuffisantes.

En conséquence, bien que les études menées chez l'animal n'aient pas mis à jour d'effet tératogène, par mesure de précaution, l'utilisation de l'acide tranexamique est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les données cliniques limitées concernant l'utilisation de l'acide tranexamique dans différentes situations hémorragiques cliniques au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse n'ont pas identifié d'effet nocif pour le fœtus. L'acide tranexamique ne doit être utilisé tout au long de la grossesse que si les bénéfices escomptés justifient le risque potentiel.

Allaitement

Comme l'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur les effets de l'acide tranexamique sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire et à utiliser des machines pendant le traitement par l'acide tranexamique n'a pas été étudiée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au médicament rapportés lors des études cliniques et depuis la mise sur le marché sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables signalés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont présentés selon la classification MedDRA des systèmes d'organes. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classe MedDRA de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	- réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	- Convulsions, particulièrement en cas d'utilisation incorrecte (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	- Troubles visuels, y compris dyschromatopsie
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	- Malaise accompagné d'une hypotension avec ou sans perte de connaissance (généralement consécutif à une injection intraveineuse trop rapide, dans des cas exceptionnels après une administration orale) - Embolie artérielle ou veineuse susceptible de survenir en n'importe quel site
Affections gastro-intestinales	Fréquent	- Diarrhées - Vomissements - Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	- Dermatite allergique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES .

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent comprendre : étourdissements, céphalées, hypotension et convulsions. Il a été montré que les convulsions tendent à se produire plus fréquemment lorsque la dose augmente.

La prise en charge du surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-hémorragiques, Anti-fibrinolytiques, Acides aminés

Code ATC : B02AA02

L'acide tranexamique exerce un effet anti-hémorragique en inhibant les propriétés fibrinolytiques de la plasmine.

Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique étant lié au plasminogène lors de la transformation de celui-ci en plasmine.

L'activité du complexe acide tranexamique-plasmine sur l'activité de la fibrine est moins forte que l'activité de la plasmine libre seule.

Les études *in vitro* montrent que les doses élevées d'acide tranexamique réduisent l'activité du complément.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de plus d'un an :

Une analyse bibliographique a identifié 12 études d'efficacité en chirurgie cardiaque pédiatrique, ayant inclus 1073 enfants, dont 631 avaient reçu de l'acide tranexamique. La plupart de ces études étaient contrôlées versus placebo. La population de ces études était hétérogène en termes d'âge, des types de chirurgie et des schémas posologiques reçus. Les résultats des études menées avec l'acide tranexamique suggèrent que celui-ci réduit les saignements et les besoins transfusionnels chez les patients pédiatriques subissant une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) exposés à un risque élevé d'hémorragie, en particulier les patients cyanosés ou réopérés. Le schéma posologique le plus adapté semblait être le suivant :

- injection d'un premier bolus de 10 mg/kg après l'induction de l'anesthésie et avant l'incision de la peau,
- perfusion continue de 10 mg/kg/h ou injection dans le liquide de remplissage de la pompe de CEC à une dose adaptée à la procédure de CEC, soit en fonction du poids du patient avec une dose de 10 mg/kg, soit en fonction du volume du liquide de remplissage de la pompe de CEC - dernière injection de 10 mg/kg à la fin de la CEC.

Bien que ces études aient été menées chez un nombre très faible de patients, les données limitées suggèrent que la perfusion continue est préférable, car elle permettrait de maintenir la concentration plasmatique pendant toute la durée de l'intervention chirurgicale.

Aucune étude spécifique d'effet-dose ou étude pharmacocinétique n'a été menée chez les enfants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales d'acide tranexamique sont atteintes rapidement après une perfusion intraveineuse de courte durée, puis les concentrations plasmatiques diminuent de manière multi-exponentielle.

Distribution

La liaison de l'acide tranexamique aux protéines plasmatiques est d'environ 3 % aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, et elle semble résulter entièrement de sa liaison au plasminogène. L'acide tranexamique ne se lie pas à l'albumine sérique. Le volume de distribution initial est d'environ 9 à 12 litres.

L'acide tranexamique traverse la barrière placentaire. Après administration d'une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 12 femmes enceintes, la concentration sérique de l'acide tranexamique était de 10-53 µg/mL, tandis que dans le sang du cordon, elle était de 4-31 µg/mL. L'acide tranexamique diffuse rapidement dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. Après administration d'une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 17 patients subissant une intervention chirurgicale du genou, les concentrations dans les liquides articulaires étaient très similaires à celles constatées dans les échantillons de sérum correspondants. La concentration en acide tranexamique dans plusieurs autres tissus est nettement inférieure à celle observée dans le sang (lait maternel, un centième ; liquide céphalo-rachidien, un dixième ; humeur aqueuse, un dixième). L'acide tranexamique a été détecté dans le sperme, où il inhibe l'activité fibrinolytique mais n'a pas d'effet sur la migration des spermatozoïdes.

Excrétion

L'acide tranexamique est excrété principalement dans les urines sous forme inchangée. L'excrétion urinaire via la filtration glomérulaire constitue la principale voie d'élimination. La clairance rénale est équivalente à la clairance plasmatique (110 à 116 ml/min). L'excrétion de l'acide tranexamique est d'environ 90 % dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel. La demi-vie d'élimination de l'acide tranexamique est d'environ 3 heures.

Populations particulières

Les concentrations plasmatiques sont augmentées chez les patients insuffisants rénaux.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les enfants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une activité épileptogène a été observée chez l'animal avec l'utilisation intrathécale de l'acide tranexamique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Tranexamic Acid Accord ne doit pas être ajouté à du sang destiné à être transfusé, ni à des injections contenant de la pénicilline.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les ampoules en verre de type I sont conditionnées dans une barquette ou un plaquette puis emballées dans une boîte en carton.

Présentations

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

1 x 10 ml

5 x 10 ml

10 x 10 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit est exclusivement destiné à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

5 ml: BE502835

10 ml: BE502844

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/11/2016
Date de renouvellement de l'autorisation : 22/02/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2021