

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tranexamic acid A.forall 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 100 mg d'acide tranexamique.
Chaque ampoule de 5 ml contient 500 mg d'acide tranexamique.
Chaque ampoule de 10 ml contient 1000 mg d'acide tranexamique.

Excipient(s) à effet notoire :

Tranexamic acid A.forall contient du sodium, sous forme d'hydroxyde de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est un liquide transparent, exempt de particules, contenu dans des ampoules en verre incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'acide tranexamique est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 1 an pour la prévention et le traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse généralisée ou localisée.

Les indications spécifiques sont les suivantes :

- Hémorragie causée par une fibrinolyse généralisée ou localisée comme :
 - Ménorragie et métrorragie
 - Saignement gastro-intestinal
 - Troubles urinaires hémorragiques, à la suite d'une chirurgie de la prostate ou d'interventions chirurgicales affectant les voies urinaires
- Chirurgie oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires)
- Chirurgie gynécologique ou troubles d'origine obstétricale
- Chirurgie thoracique ou abdominale et autres interventions chirurgicales majeures comme une chirurgie cardiovasculaire
- Prise en charge d'une hémorragie due à l'administration d'un agent fibrinolytique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Sauf autre prescription, la posologie suivante est recommandée :

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 par 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 par injection intraveineuse lente (= 1 ml/minute) toutes les 6 à 8 heures, soit l'équivalent de 15 mg/kg de poids corporel (PC).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, l'utilisation de l'acide tranexamique est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose d'acide tranexamique doit être réduite en fonction du taux sérique de créatinine :

Créatinine sérique micromoles/L	mg/10 ml	Dose IV	Administration
120 à 249	1,35 à 2,82	10 mg/kg PC	Toutes les 12 heures
250 à 500	2,82 à 5,65	10 mg/kg PC	Toutes les 24 heures
> 500	> 5,65	5 mg/kg PC	Toutes les 24 heures

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Chez les enfants à partir de l'âge de 1 an, pour les indications actuellement autorisées décrites dans la rubrique 4.1, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données sur l'efficacité, la posologie et la sécurité de ces indications sont limitées.

L'efficacité, la posologie et la sécurité de l'acide tranexamique chez les enfants qui subissent une chirurgie cardiaque n'ont pas été entièrement établies. Les données actuellement disponibles sont limitées et sont décrites dans la rubrique 5.1.

Personnes âgées

Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas de signes d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

L'administration est strictement limitée à une injection intraveineuse lente (voir rubrique 6.6) de maximum 1 mL par minute.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Thrombose veineuse ou artérielle aiguë (voir rubrique 4.4).

Affections fibrinolytiques après une coagulopathie de consommation, sauf lors d'activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie aiguë sévère (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 plus haut doivent être strictement respectés :

- Les injections intraveineuses doivent être administrées très lentement (maximum 1 mL par minute)
- L'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intramusculaire

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés en association avec un traitement avec l'acide tranexamique. Lors de pontage aorto-coronarien (PAC), la plupart de ces cas ont été rapportés après une injection intraveineuse (IV) d'acide tranexamique à dose élevée. Lors d'utilisation des doses plus faibles recommandées d'acide tranexamique, l'incidence des crises postopératoires était la même que chez les patients non traités.

Troubles visuels

Une attention particulière doit être portée à d'éventuels troubles visuels, notamment une déficience visuelle, une vision floue, une altération de la vision des couleurs ; si nécessaire, le traitement doit être arrêté. En cas d'utilisation continue à long terme d'acide tranexamique, un bilan ophtalmologique régulier (examen de la vue, comprenant l'acuité visuelle, la vision des couleurs, le fond d'œil, le champ visuel, etc.) est indiqué. En cas d'altérations ophtalmiques pathologiques, en particulier au niveau de la rétine, le médecin doit décider, après consultation d'un spécialiste, de la nécessité d'une utilisation à long terme de l'acide tranexamique pour chaque cas individuel.

Hématurie

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

Événements thrombo-emboliques

Les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique doivent être pris en compte avant l'utilisation d'acide tranexamique. Chez les patients avec antécédents de maladies thrombo-emboliques ou chez ceux qui présentent une incidence accrue d'événements thrombo-emboliques dans leurs antécédents familiaux (patients avec risque élevé de thrombophilie), l'acide tranexamique ne doit être administré que s'il existe une indication médicale solide après consultation d'un médecin expérimenté en hémostaseologie et sous étroite surveillance médicale (voir rubrique 4.3).

L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients qui utilisent des contraceptifs oraux, en raison du risque accru de thrombose (voir rubrique 4.5).

Coagulation intravasculaire disséminée

Dans la plupart des cas, les patients qui présentent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ne doivent pas être traités par l'acide tranexamique (voir rubrique 4.3). Si de l'acide tranexamique est administré, il doit être réservé aux personnes qui présentent une activation prédominante du système fibrinolytique avec des saignements aigus sévères.

Le profil hématologique caractéristique ressemble à ce qui suit : diminution du temps de lyse du caillot d'euglobuline ; prolongation du temps de prothrombine ; diminution des taux plasmatiques de fibrinogène, des facteurs V et VIII, de fibrinolysine issue de l'activation du plasminogène et de macroglobuline alpha-2 ; taux plasmatiques normaux de P et du complexe P ; c'est-à-dire des facteurs II (prothrombine), VIII et X ; augmentation des taux plasmatiques des produits de dégradation du fibrinogène ; numération plaquettaire normale. Ce qui précède suppose que l'état pathologique sous-jacent ne modifie pas lui-même les divers éléments de ce profil. Dans ces cas aigus, une dose unique de 1 g d'acide tranexamique est souvent suffisante pour contrôler le saignement. L'administration d'acide tranexamique lors de coagulation intravasculaire disséminée ne doit être envisagée que si des installations de laboratoire d'analyses hématologiques appropriées et un personnel qualifié sont disponibles.

Tranexamic acid A.forall contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par mL ; il est donc essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un traitement simultané par des anticoagulants ne doit être entrepris que sous l'étroite surveillance d'un médecin expérimenté dans ce domaine. Les médicaments qui agissent sur l'hémostase 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, comme avec les œstrogènes. Par ailleurs, l'effet antifibrinolytique du médicament peut être antagonisé avec des thrombolytiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes fertiles

Les femmes fertiles doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement.

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez les femmes enceintes sont manquantes ou limitées. Par prudence, et bien que les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets tératogènes, l'utilisation d'acide tranexamique est donc déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse.

Des données cliniques limitées sur l'utilisation d'acide tranexamique dans différents contextes hémorragiques cliniques au cours des deuxième et troisième trimestres n'ont pas permis d'identifier d'effet délétère pour le fœtus. L'acide tranexamique ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Allaitement

L'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé.

Fertilité

On ne dispose pas de données cliniques concernant les effets de l'acide tranexamique sur la fertilité.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés par les études cliniques et la pharmacovigilance sont répertoriés ci-dessous en fonction des classes de systèmes d'organes.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe primaire de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données)
-----------------------------	------------------------------	------------------------------------	--

			disponibles)
Affections du système immunitaire			- Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie
Affections du système nerveux			- Convulsions, en particulier en cas de mauvaise utilisation (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Affections oculaires			- Troubles visuels, notamment altération de la vision des couleurs
Affections vasculaires			- Malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience (généralement suite à une injection intraveineuse trop rapide, exceptionnellement après administration orale) - Thrombose artérielle ou veineuse dans n'importe quel site
Affections gastro-intestinales	- Diarrhée - Vomissement - Nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		- 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Les signes et symptômes peuvent inclure des vertiges, des maux de tête, de l'hypotension et des convulsions. On a observé que les convulsions ont tendance à survenir à une fréquence plus élevée lors l'augmentation de la posologie.

La prise en charge d'un surdosage est un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, Antifibrinolytiques, Acides aminés, Code ATC : B02AA02

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

Il se forme un complexe impliquant l'acide tranexamique et le plasminogène ; l'acide tranexamique est lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine.

L'activité du complexe acide tranexamique-plasmine sur l'activité de la fibrine est inférieure à l'activité de la plasmine libre seule.

Des études *in vitro* ont montré que des doses élevées d'acide tranexamique diminuent l'activité du complément.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de plus de 1 an

Une revue de la littérature a permis d'identifier 12 études d'efficacité en chirurgie cardiaque pédiatrique portant sur 1073 enfants dont 631 avaient reçu de l'acide tranexamique. La plupart de ces études étaient contrôlées par placebo. La population étudiée était hétérogène en termes d'âge, de type de chirurgie et de protocole posologique. Les résultats des études sur l'acide tranexamique indiquent une diminution des pertes sanguines et des besoins en produits sanguins en chirurgie cardiaque pédiatrique sous circulation extracorporelle (CEC) où il existe un risque élevé d'hémorragie, en particulier chez les patients cyanosés ou les patients qui subissent une réintervention chirurgicale. Le protocole posologique le plus adapté semblait être le suivant :

- premier bolus de 10 mg/kg après induction de l'anesthésie et avant l'incision cutanée,
- perfusion continue de 10 mg/kg/h ou injection dans l'amorce 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 d'amorçage de la pompe de CEC ; dernière injection de 10 mg/kg à la fin de la CEC.

Bien que les études portaient sur très peu de patients, les données limitées semblent indiquer qu'une perfusion continue est préférable, car elle maintiendrait une concentration plasmatique thérapeutique pendant toute la durée de l'intervention chirurgicale.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pic de concentration plasmatique d'acide tranexamique est atteint rapidement après une courte perfusion intraveineuse ; ensuite, la concentration plasmatique diminue de manière multi-exponentielle.

Distribution

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

L'acide tranexamique traverse la barrière placentaire. Après l'injection intraveineuse de 10 mg/kg à 12 femmes enceintes, la concentration sérique d'acide tranexamique variait de 10 à 53 microgrammes/mL, alors que celle dans le sang de cordon ombilical variait de 4 à 31 microgrammes/mL. L'acide tranexamique se diffuse rapidement dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg à 17 patients subissant une chirurgie du genou, les concentrations dans les liquides articulaires

étaient similaires à celles observées dans les échantillons de sérum correspondants. La concentration d'acide tranexamique dans un certain nombre d'autres tissus est une fraction de 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'affecte pas la migration des spermatozoïdes.

Élimination

Le médicament est excrété principalement dans l'urine sous forme de médicament inchangé. L'excrétion urinaire par filtration glomérulaire est la principale voie d'élimination. La clairance rénale est égale à la clairance plasmatique (110 à 116 ml/min). L'excrétion de l'acide tranexamique est d'environ 90 % au cours des 24 premières heures qui suivent l'administration intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel. La demi-vie d'élimination de l'acide tranexamique est d'environ 3 heures.

Autres populations spéciales

Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une activité épiléptogène a été observée chez des animaux lors d'utilisation intrathécale d'acide tranexamique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre transparent de type I
Chaque ampoule de 5 ml contient 500 mg d'acide tranexamique.
Chaque ampoule de 10 ml contient 1000 mg d'acide tranexamique.

Conditionnements de 1, 5 ou 10 ampoules de 5 ml.
Conditionnements de 1, 5 ou 10 ampoules de 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

A.forall Access Ltd.
Stephenstown Industrial Park,
Balbriggan Co. Dublin, K32 VR92
Ireland

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

5 ml : BE663729
10 ml : BE663730

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

14/01/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025