

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2013

EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé

B/20 (CIP : 34009 328 555 2 0)

EXACYL 1g/10 ml, solution buvable (B/5)

B/5 (CIP : 34009 311 575 5 7)

EXACYL 0,5 g/5 ml IV, solution injectable (B/5)

B/5 (CIP : 34009 311 576 1 8)

SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	acide tranexamique
Code ATC (2012))	B02AA02 (Antifibrinolytiques)
Motif de l'examen	<p>Renouvellement de l'inscription -Réévaluation du SMR dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ménorragies et métrorragies : <ul style="list-style-type: none"> ▪ par dysfonctionnement hormonal, ▪ secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus,
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>« Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé. Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique. Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ménorragies et métrorragies par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus ; - hémorragies digestives ; - hématuries d'origine basse des adénomes prostatiques, des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, des lithiases, et, plus généralement, des affections urinaires hémorragiques au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire ; - hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date des AMM : <ul style="list-style-type: none">- EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé : 27 janvier 1986- EXACYL 1 g/10 ml, solution buvable : 22 avril 1987- EXACYL 0,5 g/5 ml IV, solution injectable : 22 avril 1987
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2013 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AA Acides aminés B02AA02 Acide tranexamique
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 décembre 2007 (JO du 15 avril 2009).

Le laboratoire souhaite lors de cet examen une réévaluation du SMR dans les indications :

- « **Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas :**
- **dans les ménorragies et métrorragies :**
 - **par dysfonctionnement hormonal,**
 - **secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus »**

Lors de la réévaluation de la spécialité EXACYL en 2007 la Commission avait maintenu le SMR modéré dans ces indications. Le laboratoire justifie sa demande de SMR important sur la base des recommandations de 2008 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens recommandant l'utilisation de l'acide tranexamique dans les ménorragies des femmes susceptibles de désirer avoir des enfants (niveau de preuve grade A)

Recommandation du CNGOF :

« Dans les Méno-Métrorragies idiopathiques, le traitement de première intention est médical, avec la hiérarchie d'efficacité suivante : DIU au lévonorgestrel (grade A), acide tranexamique (grade A), contraceptifs oraux estroprogestatifs (grade B) ou progestatifs de synthèse 21 j/mois (grade B), AINS (grade B). En cas de contre-indication aux traitements hormonaux ou de désir de grossesse immédiat, l'acide tranexamique est indiqué (grade A). Un traitement martial doit être associé en cas d'anémie ferriprive (grade A). »

03 REVENDEICATIONS DU LABORATOIRE ET RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : <ul style="list-style-type: none"> o ménorragies et métrorragies : <ul style="list-style-type: none"> ▪ par dysfonctionnement hormonal, ▪ secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus,
SMR	Important

Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé. - Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique. - Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : <ul style="list-style-type: none"> o hémorragies digestives, o hématuries d'origine basse : <ul style="list-style-type: none"> ▪ des adénomes prostatiques, ▪ des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, ▪ des lithiases, ▪ et plus généralement des affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire, o hémorragies opératoires oto-rhino-laryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).
SMR	Modéré

Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : <ul style="list-style-type: none"> o ménorragies et métrorragies : <ul style="list-style-type: none"> ▪ par dysfonctionnement hormonal, ▪ secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus,
Rappel du SMR attribué dans le précédent avis	Le 19 décembre 2007, la Commission de la Transparence a procédé à la réévaluation du Service Médical Rendu des spécialités de la gamme Exacyl® dans le cadre de leur réinscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Il a été maintenu modéré pour cette indication de l'AMM.

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Indications	<ul style="list-style-type: none">- Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé.- Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique.- Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans :<ul style="list-style-type: none">o hémorragies digestives,o hématuries d'origine basse :<ul style="list-style-type: none">▪ des adénomes prostatiques,▪ des néoplasies malignes prostatiques et vésicales,▪ des lithiases,▪ et plus généralement des affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire,o hémorragies opératoires oto-rhino-laryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).
Rappel du SMR attribué dans le précédent avis	Le 19 décembre 2007, la Commission de la Transparence a procédé à la réévaluation du Service Médical Rendu des spécialités de la gamme Exacyl® dans le cadre de leur réinscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Il a été maintenu modéré pour ces indications de l'AMM.

05 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

05.1 Indications thérapeutiques

« Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé.
Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique.
Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les :

- ménorragies et métrorragies :
 - par dysfonctionnement hormonal,
 - secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus ;
- hémorragies digestives ;
- hématuries d'origine basse :
 - des adénomes prostatiques,
 - des néoplasies malignes prostatiques et vésicales,
 - des lithiases,
 - et, plus généralement, des affections urinaires hémorragiques au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire ;
- hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies). »

05.2 Posologie

Cf. RCP

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude monocentrique, randomisée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'acide tranexamique (perfusion IV lente) versus placebo sur la réduction des saignements péri-opératoires de prostatectomie radicale par voie rétropubienne chez 200 patients en Italie. La durée de suivie des patients a été de 6 mois.

Le groupe traité par EXACYL a reçu moins de transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) 22% vs 37% que le groupe placebo (p=0,02).

A 1 mois et à 6 mois de suivi, respectivement 2 et 3 patients du groupe placebo et 0 et 2 patients du groupe acide tranexamique ont eu un événement thromboembolique.

De plus, le laboratoire a fourni les études¹²³⁴⁵ sur lesquels se fondent les recommandations du CNGOF.

¹ An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. Andersch B, Milsom I, Rybo G. Acta Obstet Gynecol Scand. 1988;67:645-8

² Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. Bonnar J, Sheppard BL. BMJ. 1996 7;313 :579-82

³ A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. Am J Obstet Gynecol. 1991 ;164:879-83.

⁴ Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Br J Obstet Gynaecol. 1995; 102:401-6.

⁵ Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. Int J Technol Assess Health Care. 1995 ;11:456-71.

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation	Résultats
An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. Andersch B, Milsom I, Rybo G. Acta Obstet Gynecol Scand.	Etude monocentrique randomisée En ouvert	Comparer l'efficacité du Flurbiprofène à l'acide tranexamique chez des femmes avec des ménorragies idiopathiques	N=15 chaque femme est son propre témoin	Femme atteinte de ménorragie idiopathique	Volume de sang lors de pertes menstruelles en ml.	L'acide tranexamique a fait diminuer les pertes mensuelles de 70ml par rapport au flurbiprofène et de 140ml par rapport au contrôle p<0.01 dans les deux cas.
Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. Bonnar J, Sheppard BL. BMJ. 1996 Sep 7;313(7057):579-82.	Etude monocentrique randomisée	Comparer l'efficacité de l'acide méfenamique, l'acide tranexamique et de l'ethamsylate*, chez des femmes avec des ménorragies idiopathiques	N=76 Ethamsylate=27 Acide mefenamique =23 Acide Tranexamique =26	Femme atteinte de ménorragie idiopathique. Volume de saignement >80ml pendant les règles.	Critère principal le volume des pertes de sang en ml. Critère secondaire, la durée de contrôle des événements.	Sous acide tranexamique il y a eu 54% de diminution des pertes sanguines sous ethamsylate 0% et sous acide mefenamique 20%. La durée de contrôle a été similaire dans les 3 bras de l'étude. Sous acide tranexamique le niveau de saignement est revenu à 75ml soit une valeur proche des patientes saines.
A comparaison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel releasing intra-uterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Ian Milson et al. American journal of gynecology march 1991.	Etude monocentrique Randomisée seulement sur acide tranexamique et flurbiprofen	Comparer l'efficacité sur les saignements du DIU, de l'acide tranexamique et du flurbiprofène.	N total =35 DIU=20 Flurbiprofen et acide tranexamique N=15	Femme atteinte de ménorragie idiopathique. Volume de saignement >80ml pendant les règles.	Critère principal le volume des pertes de sang en ml.	Le DIU au levonorgestrel a fait diminuer à 3 mois les saignements de 81% à 12 mois de 95.6%. Le traitement par flurbiprofen a fait diminuer les saignements de 20% et par acide tranexamique de 44.4%. Le DIU au levonorgestrel est plus efficace que les traitements oraux étudiés (p<0.01) l'acide tranexamique est lui plus efficace que le flurbiprofen (p<0.05)

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation	Résultats
Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in treatment of ovulatory menorrhagia J.T Preston et al. British journal of obstetrics and Gynaecology May 1995	Etude monocentrique double aveugle randomisée	Comparer l'efficacité sur les saignements de l'acide tranexamique et de la norethisterone versus placebo	N=46 21 femmes traitées par norethisterone et 25 par acide tranexamique	Femme atteinte de ménorragie idiopatique. Volume de saignement >80ml pendant les règles.	Critère principal le volume des pertes de sang en ml.	L'acide tranexamique a réduit les saignements de 45% passant de 175ml de moyenne à 97ml (p<0.001) la norethisterone a fait augmenter les saignements de 20%. 56% des femmes sous acide tranexamique ont eu des saignements de moins de 80ml.
Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. Int J Technol Assess Health_Care_ 1995 Summer;11(3):456-71.	Méta-analyse sur des données publiées dans la littérature	Regarder les études randomisées sur les différents traitements des ménorragies entre 1967 et 1995	31 études recensées et 936 patients inclus tous traitements confondus	Femme atteinte de ménorragie idiopatique. Volume de saignement >80ml pendant les règles.	Critère principal le volume des pertes de sang en ml. (En % par rapport à la valeur de base)	Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel diminution de 58.6% Danazol diminution de 49.7% Acide tranexamique diminution de 46.7% Acide mefenamic diminution de 29% Diclofenac diminution de 26.9% Ibuprofen diminution de 16.2% Ethamsylate diminution de 13.1% Norethisterone augmentation de 3.6%

* l'ethamsylate est un veinotonique qui a depuis 2006 un SMR insuffisant dans le traitement des ménorragies.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période 1^{er} février 2010 au 31 janvier 2012). Ces données confirment le profil de tolérance de cette spécialité et ne mettent pas en évidence de nouvel effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs. De rares cas d'accidents thromboemboliques ont été rapportés (selon le RCP).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, ces modifications concernent la population pédiatrique pour laquelle les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi sont limitées ; elles ne modifient pas le profil de tolérance connus de ces spécialités.

Ces modifications concernent les parties suivantes (Cf. Annexe1) :

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon le cumul annuel IMS de novembre 2012, EXACYL a fait l'objet de 253 000 prescriptions. EXACYL 500mg comprimé a été prescrit 144 000 fois à la posologie moyenne de 4,3 comprimé par jour pendant 49 jours ; 69% des prescriptions étaient indiquées dans le traitement des affections de l'appareil génital féminin.

EXACYL solution buvable 1g a été prescrit 102 000 fois à la posologie moyenne de 2,7 ampoules par jour pour une durée moyenne de 20 jours ; 67% des prescriptions étaient indiquées dans le traitement des affections de l'appareil génital féminin.

06.4 Place dans la Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 19 décembre 2007, la place d'EXACYL dans la stratégie thérapeutique des ménométrorragies a fait l'objet de recommandations du CNGOF en 2008². Les données acquises de la science sur la prise des saignements notamment des ménométrorragies et leurs modalités de prise en charge ont été également prises en compte^{6,7,8,9}.

Les alternatives thérapeutiques à EXACYL ayant l'AMM dans les traitements des ménorragies sont :

- les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel
- progestatifs : dydrogestérone (DUPHASTON), médrogestone (COLPRONE), nomégestrol (LUTENYL 5 mg), chlormadinone (LUTERAN), promégestone (SURGESTONE)
- un AINS : acide méfénamique (PONSTYL)

⁶ Crescenti A, Borghi G, Bignami E et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2011 19;343.

⁷ Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:133-7

⁸ Ian Roberts et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e5839 doi: 10.1136/bmj.e5839 (Published 11 September 2012).

⁹ Janesh Gupta, Joe Kai, Lee Middleton, Helen Pattison, Richard Gray and Jane Daniels for the ECLIPSE Trial Collaborative Group* et al. Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. *N Engl J Med* 2013;368:128-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1204724.

Toutes ces spécialités ont un SMR important.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime

07.1 Service Médical Rendu :

Ménorragies et métrorragies :

- par dysfonctionnement hormonal,

- secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus :

▮ Les ménorragies nécessitant le recours à l'acide tranexamique altèrent la qualité de vie des malades.

▮ Les spécialités de la gamme EXACYL s'inscrivent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables reste moyen

▮ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses pouvant être administrées par voie orale et aucune alternative pouvant être administrée par voie injectable.

▮ Ces spécialités constituent un traitement de première intention.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXACYL est important.

Autres indications :

▮ Les hémorragies nécessitant le recours à l'acide tranexamique altèrent la qualité de vie des malades.

▮ Les spécialités de la gamme EXACYL s'inscrivent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables reste moyen

▮ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses pouvant être administrées par voie orale et aucune alternative pouvant être administrée par voie injectable.

▮ Ces spécialités constituent un traitement de première intention.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXACYL reste modéré.

07.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%.**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications de l'AMM

Annexe 1

EXACYL 500mg cp

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
Posologies	<p>Voie orale.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour).</p> <p>Chez l'enfant, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.</p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p>Voie orale.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour).</p> <p>Chez l'enfant, pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique 4.1, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ; - Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ; - Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation) ; - Antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : injections intrathécales, intraventriculaires et applications intracérébrales (en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions) ; - En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten). 	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ; - Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ; - Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation) ; - Antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : injections intrathécales, intraventriculaires et applications intracérébrales (en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions) ; - En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten). - Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ; 	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ;

Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<ul style="list-style-type: none"> - Pour la forme injectable : ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; - En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétral ; - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux. <p>Tenir compte de la présence de saccharose en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</p> <p>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour, - entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures, - de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> — Pour la forme injectable : ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; — L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. - Avant utilisation de l'acide tranexamique, il convient d'éliminer tout facteur de risque de maladie thromboembolique. - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patientes sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. - Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux. - En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétral ; - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. - Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque. <p>Tenir compte de la présence de saccharose en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</p> <p>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour,

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
		<ul style="list-style-type: none"> - entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures, - de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures.
<p>Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p><u>Absorption</u></p> <p>Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2ème et la 3ème heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6ème heure.</p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le compartiment cellulaire, - dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. <p>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>L'acide tranexamique traverse le placenta.</p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Absorption</u></p> <p>Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2ème et la 3ème heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6ème heure.</p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le compartiment cellulaire, - dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. <p>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés éliminés sous forme inchangée par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas d'insuffisance rénale.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>L'acide tranexamique traverse le placenta.</p>

EXACYL 1g/10ml solution buvable.

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
Posologies	<p>Voie orale.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (soit 2 à 4 ampoules par jour).</p> <p>Chez l'enfant, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.</p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p>Voie orale.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (soit 2 à 4 ampoules par jour).</p> <p>Chez l'enfant, pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique 4.1, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ; - Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ; - Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation) ; - Antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : injections intrathécales, intraventriculaires et applications intracérébrales (en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions). 	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ; - Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ; - Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation) ; - Antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : injections intrathécales, intraventriculaires et applications intracérébrales (en raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions).
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; - En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétral ; - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie 	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ; - Pour la forme injectable : ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestroprogestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive)

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
	<p><i>thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose.</i></p> <p><i>Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux.</i></p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><i>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</i></p> <p><i>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour,</i> - <i>entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures,</i> - <i>de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures.</i> 	<p><i>du fait du risque accru de thrombose.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Avant utilisation de l'acide tranexamique, il convient d'éliminer tout facteur de risque de maladie thromboembolique.</i> - <i>L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patientes sous œstro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose.</i> - <i>Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux.</i> - <i>En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétéral ;</i> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><i>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</i></p> <p><i>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour,</i> - <i>entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures,</i> - <i>de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures.</i>
<p>Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p><u>Absorption</u></p> <p><i>Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2ème et la 3ème heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6ème heure.</i></p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>dans le compartiment cellulaire,</i> - <i>dans le liquide céphalorachidien de façon retardée.</i> <p><i>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</i></p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Absorption</u></p> <p><i>Par voie orale (20 mg/kg), absorption rapide avec concentration sanguine maximale entre la 2ème et la 3ème heure, le produit n'étant plus retrouvé à la 6ème heure.</i></p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>dans le compartiment cellulaire,</i> - <i>dans le liquide céphalorachidien de façon retardée.</i> <p><i>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</i></p>

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
	<p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>L'acide tranexamique traverse le placenta.</p>	<p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés éliminés sous forme inchangée par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>Les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas d'insuffisance rénale.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>L'acide tranexamique traverse le placenta.</p>

EXACYL 0,5 g/5 ml IV

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
Posologies	<p>Voie intraveineuse lente stricte.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 injections.</p> <p>Chez l'enfant, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.</p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p>Voie intraveineuse lente stricte.</p> <p>Chez l'adulte, la posologie se situe, suivant le cas à traiter, de 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 injections.</p> <p>Chez l'enfant, pour les indications actuellement approuvées et décrites à la rubrique 4.1, la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. Cependant, les données d'efficacité, de posologie et de sécurité d'emploi pour ces indications sont limitées.</p>

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
	En raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions, les injections intrathécales, intraventriculaires et les applications intracérébrales sont contre-indiquées.	L'efficacité, la posologie et la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique chez les enfants subissant une chirurgie cardiaque n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont limitées et décrites à la rubrique 5.1. En raison du risque d'œdème cérébral et de convulsions, les injections intrathécales, intraventriculaires et les applications intracérébrales sont contre-indiquées.
Contre-indications	-	Sans objet
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ; - Ne pas injecter par voie intramusculaire ; - Ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et d'applications intracérébrales ; - En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétral ; - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux. <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>L'injection IV doit être lente</p> <p>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</p>	<p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher les antécédents de convulsions à l'interrogatoire, ne pas administrer en cas d'antécédent de convulsions ; - Avant utilisation de l'acide tranexamique, il convient d'éliminer tout facteur de risque de maladie thromboembolique. - Ne pas injecter par voie intramusculaire ; - Ne pas effectuer d'injections intrathécales, intraventriculaires et ou d'applications intracérébrales ; - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique et en particulier chez les patients sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. - L'acide tranexamique doit être administré avec prudence chez les patientes sous oestro-progestatifs (contraception orale et hormonothérapie substitutive) du fait du risque accru de thrombose. - Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de troubles thromboemboliques artériels ou veineux. - En cas d'hématurie d'origine rénale, il existe un risque d'anurie mécanique par formation d'un caillot urétral ; <p><u>Précautions d'emploi</u></p>

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<p>Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour, - entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures, - de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures. <p>ANTIFIBRINOLYTIQUE, Code ATC : B02AA02. L'acide tranexamique développe une action anti-hémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine. La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait, vis-à-vis de la fibrine, une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre. Enfin, il ressort de diverses études que, in vivo, l'acide tranexamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.</p>	<p>L'injection IV doit être lente</p> <p>En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.</p> <p>Lorsque la créatinine sérique est comprise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour, - entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures, - de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg, toutes les 48 heures. <p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : ANTIFIBRINOLYTIQUE, Code ATC : B02AA02. L'acide tranexamique développe une action anti-hémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine. La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait, vis-à-vis de la fibrine, une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre. Enfin, il ressort de diverses études que, in vivo, l'acide tranexamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.</p> <p>Chez l'enfant de plus d'un an: Un revue de la littérature a permis d'identifier 12 études d'efficacité en chirurgie cardiaque pédiatrique, ayant inclus 1073 enfants, dont 631 ont reçu l'acide tranexamique. La plupart d'entre elles étaient des études contrôlées versus placebo. La population étudiée était hétérogène en termes d'âge, de type d'intervention chirurgicale et de schémas d'administration. Les résultats des études suggèrent que l'acide tranexamique réduit les saignements et les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque</p>

	Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
Propriétés pharmacocinétiques		<p>pédiatrique sous circulation extra-corporelle, et à haut risque d'hémorragie, en particulier chez les patients cyanosés ou réopérés. Le schéma posologique le plus adapté semble être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un premier bolus de 10 mg/kg après induction de l'anesthésie et avant l'incision cutanée - une perfusion continue de 10 mg/kg/h ou une injection dans le liquide de remplissage de la circulation extra-corporelle (CEC) à une dose adaptée à la procédure de CEC, soit en fonction du poids du patient à la dose de 10 mg/kg, soit en fonction du volume du liquide de remplissage de la CEC. - une dernière injection de 10 mg/kg à la fin de la CEC. <p>Bien qu'étudiées sur très peu de patients, les données, limitées, suggèrent que la perfusion continue est préférable puisqu'elle permettrait de maintenir une concentration plasmatique efficace tout au long de l'intervention. Aucune étude effet-dose spécifique et aucune étude de pharmacocinétique n'a été conduite chez l'enfant.</p> <p>➤ Modification du 2 avril 2010 :</p> <p><u>Absorption</u></p> <p>Par voie intraveineuse (500 mg), concentration maximale immédiate et chute totale à la 6^{ème} heure. Après administration par voie veineuse de 500 mg d'acide tranexamique, la concentration maximale est atteinte immédiatement et diminue progressivement jusqu'à la 6^{ème} heure.</p> <p>La demi-vie après administration IV est d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination après administration IV est d'environ 3 heures.</p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le compartiment cellulaire, - dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. <p>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le compartiment cellulaire, - dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. <p>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</p> <p><u>Elimination</u></p>
	<p><u>Absorption</u></p> <p>Par voie intraveineuse (500 mg), concentration maximale immédiate et chute totale à la 6^{ème} heure. La demi-vie après administration IV est d'environ 3 heures.</p> <p><u>Distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le compartiment cellulaire, - dans le liquide céphalorachidien de façon retardée. <p>Le volume de distribution est de 33 p. 100 de la masse corporelle.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</p>	

Libellé de l'AMM au 19 mai 2004	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
	<p data-bbox="432 277 573 304"><u>Grossesse</u></p> <p data-bbox="432 336 931 363"><i>L'acide tranexamique traverse le placenta.</i></p> <p data-bbox="1272 245 2024 363"><i>Quatre vingt dix pour cent de la dose administrée sont excrétés éliminés sous forme inchangée par la voie urinaire dans les 12 premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire).</i></p> <p data-bbox="1272 368 1850 395"><i>Le produit est éliminé, inchangé, dans les urines.</i></p> <p data-bbox="1272 432 1514 459"><u>Insuffisance rénale</u></p> <p data-bbox="1272 491 1962 547"><i>Les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas d'insuffisance rénale.</i></p> <p data-bbox="1272 584 1413 611"><u>Grossesse</u></p> <p data-bbox="1272 647 1771 675"><i>L'acide tranexamique traverse le placenta.</i></p>