

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S),
DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S),
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS**

Medicamentos contendo ácido aminocapróico com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia/ Marca	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
ES - Espanha	ROTTAPHARM, S.L. Avda. Diagonal 67-69 08019 Barcelona Espanha	CAPROAMIN FIDES 4 g SOLUCIÓN INYECTABLE	4 g/ 10 ml	Solução injectável	Administração IV (intravenosa)
HU - Hungria	PannonPharma Kft. Pannonpharma út 1. 7720 Pécsvárad Hungary	Acepramin	4g/10ml	Solução para perfusão	Administração IV (intravenosa)
PT - Portugal	Bial - Aristegui, Produtos Farmacêuticos,S.A. À Av. da Siderurgia Nacional Apartado 100 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Epsicaprom 25	2500 mg/10 ml	Solução para perfusão	Administração IV (intravenosa)

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo antifibrinolíticos

Medicamentos que contêm ácido aminocaproico (ver Anexo I)

Os antifibrinolíticos (por exemplo, a aprotinina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico) são uma classe de agentes hemostáticos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. A aprotinina - um polipéptido natural - é um inibidor de enzimas proteolíticas. Tem uma ampla ação sobre enzimas proteolíticas como a plasmina, a tripsina e a calicreína. Os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, também denominado ácido aminocaproico) e ácido tranexâmico (TXA) inibem mais especificamente a conversão de plasminogénio em plasmina.

Em março de 2010, a Alemanha desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC e TXA em todas as respetivas indicações aprovadas. As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas quando se levantaram preocupações relativas à sua segurança numa revisão anterior realizada em 2007. Os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado aleatorizado, o estudo "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (Conservação do sangue com antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca - BART), tinham mostrado que, apesar de o uso de aprotinina estar associado a hemorragia menos grave do que com qualquer outro medicamento de comparação, tinha-se observado um aumento da mortalidade total a 30 dias entre os doentes que recebiam aprotinina, em comparação com os doentes que tomavam outros medicamentos. Estas preocupações refletiam as que estavam patentes nalguns estudos observacionais publicados. As Autorizações de Introdução no Mercado do AEAC e do TXA não foram afetadas pela revisão inicial de 2007.

Várias fontes de dados contribuíram para o parecer do Comité, incluindo dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, notificações espontâneas e outros dados apresentados por titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina, AEAC ou TXA. Em outubro de 2011, o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP reuniu-se e os seus pareceres foram considerados pelo CHMP no âmbito desta revisão.

O CHMP emitiu pareceres e conclusões separados para os três antifibrinolíticos (aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas ao AEAC.

Ácido aminocaproico

O perfil de segurança do AEAC evoluiu desde a sua Autorização de Introdução no Mercado e os dados de segurança têm-se acumulado ao longo dos anos. Leucopenia, trombocitopenia, aumento da BUN (ureia azotada no sangue) e insuficiência renal são acontecimentos adversos que podem ser graves e têm sido notificados, embora estes riscos não tenham sido tidos em conta na atual informação do medicamento autorizada. O ácido aminocaproico tem sido também associado a hipotensão, congestão nasal e conjuntival, distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal), tonturas, dor de cabeça, zumbidos e distúrbios ejaculatórios; doenças do sangue (agranulocitose e coagulopatias), lesões musculares, convulsões, reações anafiláticas, insuficiência renal e complicações trombóticas. Os resultados do ensaio BART não resultaram num impacto negativo no perfil risco-benefício do AEAC. O AEAC não tinha sido anteriormente associado a um aumento do risco de mortalidade, o que se manteve inalterado após a publicação do estudo BART. O CHMP recomendou que as informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da BUN e insuficiência renal devem estar devidamente refletidas em advertências e recomendações na informação do medicamento.

O ácido aminocaproico é um análogo da lisina autorizado para diversas indicações desde 1963. Foram tidos em conta dados disponibilizados por ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais, incluindo meta-análises. Além da cirurgia cardíaca, o CHMP considerou que existem evidências suficientes sobre a segurança e eficácia do AEAC noutras indicações, incluindo em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia. No caso de algumas indicações, foram propostas modificações na redação, por forma a colocá-las em consonância com os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC. Tendo em conta as graves limitações identificadas dos dados da eficácia e as novas evidências disponíveis e/ou conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do AEAC e considerando o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do AEAC, o CHMP considerou a necessidade de eliminação de algumas dessas indicações. É

apresentada de seguida uma lista das indicações relativamente às quais o CHMP considerou que a relação risco-benefício se mantém positiva.

A informação do medicamento foi modificada para garantir a atualização das informações fornecidas aos profissionais de saúde e aos doentes. Mais especificamente, as indicações terapêuticas foram atualizadas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da ureia azotada no sangue e insuficiência renal como advertências e recomendações. Os mais recentes modelos de revisão da qualidade linguística dos documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

Tendo em consideração todas as informações disponíveis sobre segurança e eficácia, o Comité aprovou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado, com a relação risco-benefício considerada positiva nas seguintes indicações revistas para o AEAC:

O ácido aminocaproico está indicado para a utilização em doentes de todas as idades para a hemorragia causada por fibrinólise local ou geral, incluindo em:

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- *urologia (cirurgia da bexiga e próstata);*
- *ginecologia (cirurgia cervical), em doentes em que o ácido tranexâmico não é tolerado ou não está disponível;*
- *obstetrícia (hemorragia pós-parto e pós-aborto espontâneo) após correção do defeito de coagulação;*
- *cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de bypass);*
- *gastroenterologia;*
- *odontoestomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante);*

Hemorragias potencialmente fatais induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.);

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia;

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (devido a cistite, etc.);

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas;

Edema angioneurótico.

Fundamentos para a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico listados no Anexo I

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente à aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico (ver Anexo I).
- O Comité considerou todos os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura.
- O Comité considerou que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização de ácido aminocaproico em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia.
- O Comité considerou os dados científicos disponíveis, incluindo as evidências de novos estudos, relativos à eficácia do AEAC. O CHMP considerou também o perfil de reações adversas, incluindo novos acontecimentos adversos (alguns dos quais graves) associados à utilização do AEAC.
- Tendo em conta as graves limitações identificadas dos dados da eficácia e as novas evidências disponíveis e/ou conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do AEAC, e considerando o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do AEAC, o CHMP considerou a necessidade de eliminação de algumas dessas indicações, o CHMP considerou que, no caso de algumas das indicações terapêuticas, os benefícios deixaram de ser superiores aos seus riscos e, por conseguinte, devem ser eliminadas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC; outras alterações na informação do

medicamento consistiram na inclusão de informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da ureia azotada no sangue e insuficiência renal como advertências e recomendações.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do ácido aminocaproico é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão das indicações do seguinte modo:

doentes de todas as idades para a hemorragia causada por fibrinólise local ou geral, incluindo em:

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- *urologia (cirurgia da bexiga e próstata);*
- *ginecologia (cirurgia cervical), em doentes em que o ácido tranexâmico não é tolerado ou não está disponível;*
- *obstetrícia (hemorragia pós-parto e pós-aborto espontâneo) após correção do defeito de coagulação;*
- *cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de bypass);*
- *gastroenterologia;*
- *odontoestomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante);*

Hemorragias potencialmente fatais induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.);

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia;

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (devido a cistite, etc.);

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas;

Edema angioneurótico.

Com base no descrito acima, o Comité recomendou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.

Anexo III

Resumo das características do medicamento e folheto informativo

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<Medicamentos contendo ácido aminocapróico>
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O ácido aminocapróico é indicado para utilização em doentes de todas as idades na hemorragia causada por fibrinólise local ou generalizada, incluindo em

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- Urologia (cirurgia da bexiga e próstata)
- Ginecologia (cirurgia do colo cervical), em doentes quando o ácido tranexâmico não está disponível ou não é tolerado
- Obstetrícia (hemorragias pós-parto e pós-aborto) após correção do defeito de coagulação
- Cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de *bypass*)
- Gastroenterologia
- Odontostomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante)

Hemorragias com risco de vida induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.).

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia.

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (secundárias a cistite, etc.).

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas.

Edema angioneurótico.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

[Se aplicável]

<Medicamentos contendo ácido aminocapróico> podem ser administrados por via oral ou intravenosa. >

Adultos

Via intravenosa: O nível sanguíneo desejado é atingido com uma dose inicial de 4 a 5 g por perfusão intravenosa lenta (durante uma hora), seguida de uma perfusão contínua de 1 g/hora. Se for necessário prolongar o tratamento, a dose máxima no período de 24 horas não deve exceder normalmente 24 g.

[Se aplicável]

<[Via oral: O ácido aminocapróico pode ser administrado por via oral numa dose inicial de 4 a 5 g, seguida de 1 a 1,25 g por hora. Se for necessário prolongar o tratamento, a dose máxima no período de 24 horas não deve exceder normalmente 24 g.]>

População pediátrica

A segurança e eficácia do EACA em crianças com 0 a 17 anos não foram ainda estabelecidas.

Contudo, as seguintes doses foram utilizadas em doentes com menos de 18 anos:

Via intravenosa: 100 mg/kg ou 3 g/m² por perfusão intravenosa lenta durante a primeira hora, seguida de uma perfusão contínua a uma taxa de 33,3 mg/kg por hora ou de 1 g/m² por hora. A dose total não deve exceder 18 g/m² (600 mg/kg) em 24 horas.

[Se aplicável]

<[Via oral: 100 mg/kg ou 3 g/m² durante a primeira hora, depois 33,3 mg/kg por hora ou 1 g/m² por hora (máximo de 18 g/m² (600 mg/kg) em 24 horas). >

Doentes idosos

Não são necessárias diminuições da dose, exceto em casos de insuficiência renal.

Compromisso renal

Uma dose mais moderada de ácido aminocapróico está indicada em doentes com insuficiência renal, juntamente com monitorização frequente.

Modo de administração

Via intravenosa: <Medicamentos contendo ácido aminocapróico> devem ser administrados numa injeção intravenosa lenta com soro glicosilado, glucosalina ou dextrose.

[Se aplicável]

<[Na administração oral, o conteúdo da ampola pode ser bebido tal como é ou misturado com um pouco de água açucarada, caldo, leite, etc.]>

<Medicamentos contendo ácido aminocapróico> não devem ser administrados por via intramuscular, em circunstância alguma, por se tratarem de soluções altamente hipertónicas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. O ácido aminocapróico não deve ser utilizado quando existe evidência de um processo de coagulação intravascular ativo (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeito trombogénico

Numerosos estudos clínicos indicam que o ácido aminocapróico não tem efeito trombogénico. Contudo, deve ser administrado com precaução em casos nos quais se suspeita da presença de trombose ou embolia, e na insuficiência renal.

A inibição da fibrinólise pelo ácido aminocapróico pode teoricamente resultar em coagulação ou trombose. Contudo, não há evidência clara de que a administração de ácido aminocapróico fosse responsável pelos poucos casos descritos de coagulação intravascular após o tratamento. Em seu lugar, parece que a dita coagulação intravascular foi provavelmente devida a uma situação clínica pré-existente, isto é, a presença de coagulação intravascular disseminada (CID). Foi sugerido que os coágulos extravasculares formados *in vivo* podem não sofrer lise espontânea como os coágulos normais.

Estabelecimento da causa de hemorragia

Nos casos em que existem dúvidas, deve esclarecer-se se a etiologia da hemorragia para controlo da qual está a ser utilizado [Nome de fantasia], é a fibrinólise primária ou a coagulação intravascular disseminada (CID), antes de se administrar ácido aminocapróico. Podem realizar-se os seguintes testes para diferenciar as duas afeções:

- Contagem de plaquetas: está geralmente diminuída na CID mas não na fibrinólise primária.
- Teste de paracoagulação com protamina: positivo na CID; forma-se um precipitado quando se adiciona uma gota de sulfato de protamina ao plasma "citratado". Este teste é negativo na fibrinólise primária.
- Teste do coágulo com euglobulina: anormal na fibrinólise primária e normal na CID.
- O ácido aminocapróico não deve ser utilizado na CID sem a administração concomitante de heparina.

Hemorragia do trato urinário superior

Em doentes com hemorragia no trato urinário superior, a administração de ácido aminocapróico produziu obstrução intrarrenal sob a forma de trombose capilar glomerular ou coágulos no bacinete ou ureteres. Portanto, o ácido aminocapróico não deve ser administrado no caso de hematúria com origem no trato urinário superior a menos que os benefícios previstos excedam os riscos.

Efeitos no músculo esquelético

Em casos raros, foi descrita fraqueza do músculo esquelético com necrose das fibras musculares após administração prolongada. A manifestação clínica pode variar desde mialgia ligeira com fraqueza e fadiga até miopatia proximal grave com rabdomiólise, mioglobínúria e insuficiência renal aguda. As enzimas musculares, especialmente a creatina fosfocinase (CPK), estão elevadas. A CPK deve ser monitorizada em doentes submetidos a tratamento prolongado. A administração de ácido

aminocapróico deve ser descontinuada caso se observe um aumento da CPK. A condição sofre remissão após suspensão da administração; contudo, a síndrome pode recorrer se a administração de ácido aminocapróico for reiniciada.

Quando ocorre miopatia esquelética, também deve considerar-se a possibilidade de lesão do músculo cardíaco. Foi descrito um caso de lesão cardíaca e hepática no ser humano. O doente recebeu 2 g de ácido aminocapróico em intervalos de 6 horas até perfazer uma dose total de 26 g. O doente morreu devido a hemorragia vascular cerebral prolongada. Observaram-se alterações necróticas do coração e fígado na autópsia.

Inibição da atividade da plasmina

O ácido aminocapróico inibe o efeito dos ativadores do plasminogénio e, num menor grau, a atividade da plasmina. Este medicamento não deve ser administrado sem um diagnóstico definitivo e/ou resultados laboratoriais que indiquem hiperfibrinólise (hiperplasminemia).

Perfusão rápida

A administração intravenosa rápida deve ser evitada porque pode causar hipotensão, bradicardia e/ou arritmias.

Efeitos neurológicos

A literatura contém publicações sobre um aumento da incidência de certas deficiências neurológicas como hidrocefalia, isquemia cerebral e vasospasmo cerebral, associadas com a utilização de antifibrinolíticos no tratamento da hemorragia subaracnoideia (HSA). Todos estes acontecimentos também foram descritos como parte da evolução natural da HSA, em consequência de procedimentos de diagnóstico como a angiografia.

Tromboflebite

A tromboflebite, uma possibilidade com todos os tratamentos intravenosos, deve ser evitada, tomando especial atenção à inserção apropriada da agulha e à sua fixação.

Administração com concentrado de complexo de Fator IX ou com concentrados de coagulantes anti-inibidores

O ácido aminocapróico não deve ser administrado com concentrado de complexo de Fator IX ou com concentrados de coagulantes anti-inibidores, porque esta administração pode aumentar o risco de trombose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de fatores da coagulação (Fator IX) e estrogénios pode aumentar o risco de trombose.

Exames laboratoriais: a administração de ácido aminocapróico pode alterar os resultados dos testes da função plaquetária.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do ácido épsilon-aminocapróico em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O ácido aminocapróico não é recomendado durante a gravidez.

Mulheres com potencial para engravidar

O ácido aminocapróico não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o ácido épsilon-aminocapróico é excretado no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com o ácido aminocapróico tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos no ser humano sobre o efeito de [Nome de fantasia] na fertilidade.

A administração de uma dose equivalente à dose terapêutica máxima humana na dieta de ratos causou perturbações da fertilidade nos dois sexos. Desconhece-se qual é a relevância clínica destas observações (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se estudaram os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No caso de tonturas ou sonolência, não se recomenda a condução de veículos e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento são tonturas, hipotensão e cefaleias; a ocorrência de hipotensão é mais provável com a perfusão rápida. Foram notificados casos graves de miopatia e de rabdomiólise; estes são geralmente reversíveis após descontinuação do tratamento, mas a CPK deve ser monitorizada em doentes submetidos a tratamento prolongado, e o tratamento interrompido se ocorrerem elevações da CPK.

b. Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas com base em ensaios clínicos, estudos de segurança após autorização e notificações espontâneas de casos, com as seguintes frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido:

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido*
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Agranulocitose, doenças da coagulação			Leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Reações alérgicas e anafilactóides, anafilaxia			Eritema maculopapular
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas			Confusão, convulsões, delírio, alucinações, hipertensão intracraniana, acidente vascular cerebral, síncope	
<i>Afeções oculares</i>			Visão diminuída, olhos lacrimejantes		
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	Acufeno				
<i>Cardiopatias</i>	Hipotensão	Bradycardia	Isquemia periférica		Trombose
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Congestão nasal	Dispneia	Embolia pulmonar		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos				

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido, erupção cutânea			
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Fraqueza muscular, mialgia	Elevação da CPK, miosite		Miopatia aguda, rabdomiólise
<i>Doenças renais e urinárias</i>					Insuficiência renal, aumento do azoto da ureia sanguínea, cólicas nefríticas e perturbações da função renal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>					Ejaculação seca
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Cefaleias, mal-estar; dor, necrose e reações no local de injeção	Edema			

* frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

4.9 Sobredosagem

O ácido aminocapróico não é muito tóxico, portanto, a intoxicação só pode ocorrer em casos muito excepcionais, tais como casos de sobredosagem relativa com insuficiência renal. Neste caso, o medicamento deve ser ajustado ao grau de insuficiência renal ou, eventualmente, deve ser descontinuado.

Foram descritos alguns casos de sobredosagem aguda após a administração intravenosa de ácido aminocapróico. As consequências variaram desde a ausência de efeitos e hipotensão transitória a insuficiência renal aguda que resultou em morte. Um doente com antecedentes de tumor cerebral e crises convulsivas teve convulsões após lhe ter sido administrada uma injeção por bólus de 8 g de ácido aminocapróico. Desconhece-se qual é a dose única de ácido aminocapróico que produz sintomas de sobredosagem ou considerada como potencialmente fatal. Alguns doentes toleraram doses até 100 g, enquanto que foram descritos casos de insuficiência renal aguda após uma dose de 12 g.

Não se conhece tratamento para a sobredosagem, embora haja evidência de que o ácido aminocapróico é eliminado por hemodiálise e pode ser eliminado por diálise peritoneal. Os estudos farmacocinéticos demonstram que a depuração corporal total de ácido aminocapróico está muito diminuída em doentes com insuficiência renal aguda.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Subgrupo terapêutico: Anti-hemorrágicos
Grupo farmacoterapêutico: Antifibrinolíticos
Código ATC: B02AA01.

O ácido aminocapróico é um aminoácido que é estruturalmente semelhante a outros aminoácidos fisiológicos, especialmente a dois aminoácidos fundamentais, a lisina e a arginina. A maior parte dos seus efeitos são provavelmente devidos a esta semelhança estrutural.

O ácido aminocapróico tem vários efeitos farmacológicos. O mais importante afeta o sistema das enzimas fibrinolíticas, que é o mecanismo responsável pela dissolução das redes de fibrina e, por conseguinte, dos coágulos. O ácido aminocapróico tem um efeito inibidor sobre este sistema, que se realiza em dois níveis: por um lado, em concentrações relativamente baixas, inibe a ação dos ativadores de plasminogénio através de um mecanismo competitivo; por outro lado, em concentrações mais elevadas inibe a atividade da plasmina. Embora os dois efeitos tenham efetivamente os mesmos resultados, o primeiro é o mais importante.

Em consequência destes efeitos, o ácido aminocapróico previne a destruição do coágulo pela plasmina, impedindo assim o aparecimento de hemorragias devido à atividade excessiva do sistema fibrinolítico. Contudo, o efeito anti-hemorrágico do ácido aminocapróico não está necessariamente ligado à presença de fibrinólise no sangue, o que é demonstrado pelos respetivos testes. De facto, o aparecimento ou persistência de uma hemorragia poderá ser e em muitos casos é devida à hiperfibrinólise local, especialmente quando a hemorragia ocorre em órgãos ricos em ativadores do plasminogénio, como o útero, próstata, pulmões, trato urinário, etc. Por outro lado, demonstrou-se que o ácido aminocapróico tem um efeito benéfico sobre as hemorragias gerais, como as de origem hematológica, nas quais não se deteta hiperfibrinólise no sangue circulante.

A plasmina pode atuar sobre outros componentes do sistema de coagulação como os fatores V e VIII e, em particular, sobre o fibrinogénio. Demonstrou-se que existem relações evidentes entre a atividade proteolítica da plasmina e o sistema que forma as cininas, polipéptidos com efeitos biológicos diferentes basicamente relacionados com a inflamação e alergia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ácido aminocapróico é rapidamente absorvido quando administrado por via oral e as suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas após duas horas. Distribui-se amplamente (dissemina-se facilmente pelos tecidos, aparecendo no sémen, fluido sinovial e tecido fetal) e é excretado na urina, principalmente na forma inalterada, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 2 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A dose letal mediana (50) oral e intravenosa do ácido aminocapróico foi respetivamente de 3 e 12 g/kg em ratinhos e de 3,2 e 16,4 g/kg em ratos. Uma dose intravenosa de 2,3 g/kg foi fatal em cães. Após administração intravenosa, observaram-se crises tónico-clónicas em cães e ratinhos.

Observou-se que o ácido aminocapróico aumenta os efeitos teratogénicos em ratos.

Perturbações da carcinogénese, mutagénese e fertilidade: não se realizaram estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do ácido aminocapróico. A administração de uma dose equivalente à dose terapêutica máxima humana na dieta de ratos causou perturbações da fertilidade nos dois sexos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado com soluções de levulose, soluções contendo penicilina ou com sangue.

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

<Medicamento contendo ácido aminocapróico>

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Leia atentamente este folheto antes de começar a utilizar este medicamento.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é <Medicamento contendo ácido aminocapróico> e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>
3. Como tomar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é <Medicamento contendo ácido aminocapróico> e para que é utilizado

<Medicamento contendo ácido aminocapróico> pertence a um grupo de medicamentos chamados antifibrinolíticos, ou seja, medicamentos para evitar perdas de sangue (hemorragias). <Medicamento contendo ácido aminocapróico> é utilizado para evitar a perda de sangue devida a uma hemorragia excessiva em doentes de todas as idades.

<Medicamento contendo ácido aminocapróico>

[Se aplicável] <pode ser administrado por via [oral] ou intravenosa, e>

é indicado para o tratamento e prevenção de perdas de sangue devido a hemorragia excessiva nos seguintes casos:

- hemorragias pós-cirúrgicas em urologia (cirurgia da bexiga e próstata), ginecologia (cirurgia do colo do útero), obstetrícia (hemorragia pós-parto e pós-aborto), cirurgia cardíaca, gastroenterologia e odontostomatologia (extrações dentárias em hemofílicos e em doentes que estão a ser submetidos a terapêutica anticoagulante);
- hemorragia significativa induzida por medicamentos trombolíticos;
- hemorragia associada a trombocitopenia (número baixo de plaquetas), púrpura trombocitopénica (doença hemorrágica que afeta os pequenos vasos) ou leucemia;
- hemorragia com origem no trato urinário inferior não causada por cirurgia (por exemplo, devida a inflamação da bexiga);
- períodos menstruais intensos,
- edema angioneurótico (inchaço rápido da pele, tecidos mucosos e submucosos).

2. Antes de utilizar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

Não utilize <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

- Se tem alergia ao ácido aminocapróico ou a qualquer outro componente deste medicamento.
- Se a hemorragia for causada por uma afeção chamada coagulação intravascular disseminada. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado X:

- Se tem uma função deficiente dos rins.
- Se tem hematúria (sangue na urina) com origem no trato urinário superior.
- Se tem tendência para a formação de trombos (coágulos de sangue).

- Se necessita de tratamento prolongado, dado que podem surgir alterações musculares.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.

Outros medicamentos e X

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, produtos homeopáticos, à base de plantas e outros produtos relacionados com a saúde porque pode ser necessário parar o tratamento ou ajustar a dose de um deles.

Note que estas instruções também se podem aplicar a medicamentos que utilizou recentemente ou que poderá utilizar mais tarde. A administração de <Medicamento contendo ácido aminocapróico> com os seguintes medicamentos não é recomendada:

- Medicação à base de hormonas como, por exemplo, estrogénios
- Fatores da coagulação (Fator IX)

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

<Medicamento contendo ácido aminocapróico> não é recomendado durante a gravidez.

Se está grávida, se pensa engravidar ou se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar este tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Esteja ciente de que pode sentir tonturas ou ter uma visão alterada durante o tratamento e não deve conduzir ou utilizar máquinas se for afetado.

3. Como utilizar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos:

Na administração intravenosa: uma dose inicial de 4 a 5 g será administrada por perfusão intravenosa lenta (uma hora), seguida de uma perfusão contínua de 1 g por hora. A dose diária máxima não deve exceder 24 g.

[Se aplicável:]

<Na administração oral: uma dose inicial de 4 a 5 g será administrada, seguida de 1 a 1,25 g por hora. Se for necessário prolongar o tratamento, a dose máxima no período de 24 horas não deve exceder normalmente 24 g.

Na administração oral, o conteúdo da ampola pode ser bebido tal como é ou misturado com um pouco de água açucarada, caldo, leite, etc.

<Medicamento contendo ácido aminocapróico> não deve ser administrado por via intramuscular.

Crianças (0-17 anos):

Na administração intravenosa: 100 mg/kg ou 3 g/m² por perfusão intravenosa lenta durante a primeira hora, seguida de uma perfusão contínua a uma taxa de 33,3 mg/kg por hora ou de 1 g/m² por hora. A dose total não deve exceder 18 g/m² (600 mg/kg) em 24 horas.

[Se aplicável:]

Na administração oral: 100 mg/kg ou 3 g/m² durante a primeira hora, depois 33,3 mg/kg por hora ou 1 g/m² por hora (máximo de 18 g/m² (600 mg/kg) em 24 horas).

Doentes idosos e doentes com insuficiência renal:

Deverá ser feito um ajuste da dose em doentes com função renal alterada. Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos.

Se utilizar mais <Medicamento contendo ácido aminocapróico> do que deveria

Se tomar mais <Medicamento contendo ácido aminocapróico> do que deveria, pode ter uma diminuição súbita da tensão arterial (hipotensão), com sintomas incluindo tonturas, desmaio,

atordoamento, visão desfocada, batimento do coração rápido ou irregular (palpitações), confusão, sensação de que vai vomitar (náuseas) ou fraqueza geral.

No caso de sobredosagem com <Medicamento contendo ácido aminocapróico>, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico, ou dirija-se ao hospital mais próximo. Leve este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de utilizar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, mas continue a utilizar os frascos para injetáveis como é habitual.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, o ácido aminocapróico pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações alérgicas com pouca frequência em doentes tratados com [Nome de fantasia] (em menos de 1 doente em cada 100 mas em mais de 1 doente em cada 1.000). Os sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir:

- pieira súbita
- dor no peito ou aperto no peito
- inchaço das pálpebras, face, lábios e língua
- erupção na pele com pápulas ou "urticária" em qualquer parte do seu corpo
- ou um colapso.

Pode ter também pouco frequentemente uma diminuição dos glóbulos brancos, o que pode aumentar o risco de infeção. Os sintomas podem incluir dor de garganta grave com febre alta.

Se qualquer um destes sintomas ocorrer durante a administração de [Nome de fantasia], o seu médico/cirurgião parará o tratamento com o medicamento. Se qualquer um destes sintomas ocorrer enquanto estiver a tomar [Nome de fantasia] pela via oral, pare de tomar [Nome de fantasia] e consulte imediatamente um médico.

Informe o seu médico e pare de tomar [Nome de fantasia] se tiver:

- falta de ar súbita ou dificuldade em respirar, tosse súbita sem motivo aparente, dor no peito e dor ao respirar (porque estes podem sugerir um coágulo de sangue nos pulmões),
- desconforto ou dores anormais nos músculos que duram mais tempo do que de esperar (porque podem resultar em problemas nos rins e em lesão muscular com potencial risco de vida [rabdomiólise]).

Outros efeitos secundários são:

Frequentes (afetam entre 1 e 10 doentes em cada 100):

- diminuição da tensão arterial
- tonturas, zumbidos nos ouvidos
- congestão nasal
- dor abdominal
- diarreia
- náuseas
- vômitos
- dores de cabeça
- desconforto
- dor ou morte da pele no local de injeção

Pouco frequentes (afetam entre 1 e 100 doentes em cada 1.000):

- problemas com hemorragia ou coagulação
- batimento lento do coração
- dificuldade em respirar
- comichão na pele
- erupção na pele
- fraqueza, dor ou desconforto muscular
- edema (inchaço)

Raros (afetam entre 1 e 10 doentes em cada 10.000):

- dor nos braços, pernas ou parte inferior das costas, especialmente dor nas barrigas das pernas e calcanhares após exercício
- diminuição da visão, olhos lacrimejantes

- inflamação muscular

Muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000):

- confusão
- convulsões
- delírio
- alucinações
- aumento da pressão no cérebro que pode causar dores de cabeça intensas, perturbações visuais, vômitos, tonturas, formigueiros, perda de concentração
- acidente vascular cerebral
- desmaio

Frequência desconhecida:

- diminuição do número de plaquetas no sangue com aumento do risco de hemorragia ou formação de nódos negros
- insuficiência renal
- urina de cor escura, diminuição da quantidade ou frequência de urina
- erupção na pele com manchas vermelhas, planas e pequenas
- ejaculação seca

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de <Medicamento contendo ácido aminocapróico>

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de <Medicamento contendo ácido aminocapróico> e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]